
Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Peter Falkai

Das Tourette-Syndrom

– ein Molekulares Mimikry?

Eine prospektive Studie zur Untersuchung der Bedeutung des Proteins Ezrin als potentiell Autoantigen bei Streptokokken-induzierten Autoimmunerkrankungen in Bezug auf die Symptomatik, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten des Tourette-Syndroms

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina Lena Kotulla

aus
München

2021

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Norbert Müller

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Susanne A. Schneider
Prof. Dr. med. Andreas Bender

Mitbetreuung durch die
promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Elif Weidinger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2021

Abstract

Background. Previous research has shown that Tourette's syndrome (TS) is of multifactorial etiology. Besides an individual genetical predisposition, environmental factors such as streptococcal infections may play an important role in the disease's pathogenesis. A possibly genetically determined reduced ability to properly eliminate microbial antigens leading to a chronic-inflammatory immunologic state or a genetically determined "hyperreagibility" of TS patients' immune system might lead to an increased immune response to infectious agents including augmented antibody production and other proinflammatory mechanisms that cause a greater permeability of the blood-brain-barrier. Antibodies against streptococcal epitopes are supposed to counteract in that way with brain tissue because of structural similarities, a process called molecular mimicry. The possibility of a molecular mimicry evoked by GABHS infections has already been discussed in the past. However, the definite target of this molecular mimicry still remains unknown. It has been suggested that the protein ezrin acts as potential target in streptococcal-induced psoriasis. According to this, ezrin might be involved in other potentially streptococcal-induced diseases such as Tourette's syndrome.

Objective. The present study aims at exploring the relevance of postinfectious and immunological mechanisms in Tourette's syndrome. To our knowledge, it is the first study to examine the role of the protein ezrin as a potential target of molecular mimicry in TS patients. Furthermore, the correlations between comorbid symptoms or stress and the severity of disease as well as the correlation between tic severity and impairment in quality of life in patients suffering from TS have been evaluated.

Methods. In the present study 52 TS patients and 52 gender- and age-matched healthy controls have been included. We performed throat cultures and determined the streptococcal antibodies ASLO and ADNS, antibodies against the protein ezrin, antistaphylolysin- α as well as the levels of the protein cystatin c of patients' and controls' sera. Using standardized questionnaires such as the YGTSS, M.I.N.I., Y-BOCS, HAM-D, BDI, PSS-14 and the GTS-QoL, tic severity within TS patients, psychiatric comorbidities, psychosocial stress levels and the quality of life of these patients have been assessed.

Results. No significant differences regarding the results of throat cultures, levels of streptococcal antibodies for ASLO and ADNS, antibodies against the protein ezrin, antibodies to staphylolysin- α and cystatin c levels of TS patients compared to the control group have been detected. A correlation between the levels of streptococcal antibodies or antibodies

against ezrin and tic severity could neither be established. However, significant correlations not only between the severity of comorbid symptoms or psychosocial stress levels and tic severity but also between tic severity and impairment of TS patients' quality of life as well as between levels of antibodies against the protein ezrin and levels of antibodies for ADNS in TS patients have been found.

Discussion. Unfortunately, we did not obtain significant results pointing to an autoimmune genesis of TS caused by molecular mimicry against the protein ezrin after streptococcal infection. Whether our results are due to methodological limitations that caused these non-significant serologic findings or can be explained by the absence of a causal link between ezrin and the onset of this neuropsychiatric disease will have to be investigated by further studies in order to provide reliable data on the relevance of the protein ezrin as a target of postinfectious molecular mimicry in Tourette's syndrome.

Zusammenfassung

Die Erforschung postinfektiöser und immunologischer Mechanismen in der Pathogenese neuropsychiatrischer Erkrankungen gewinnt zunehmend an Bedeutung. Unsere Studie zielt auf eine Exploration dieser Mechanismen beim Tourette-Syndrom ab. Sie ist unseres Wissens nach die erste, die die Bedeutung des Proteins Ezrin als potentiell Autoantigen eines Molekularen Mimikry's nach Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A in der Pathogenese des Tourette-Syndroms untersucht. Ezrin übernimmt wichtige Funktionen bei Neuronenwachstum und – kommunikation in der frühen Entwicklungsphase und wurde bei einer weiteren Streptokokken-getriggerten Erkrankung, der Psoriasis, bereits als potentiell Autoantigen eines Molekularen Mimikry's identifiziert. Seine pathophysiologische Bedeutung beim Tourette-Syndrom erscheint somit vielversprechend. Weiterhin dient diese Studie der Erforschung der Bedeutung von Staphylokokkeninfektionen sowie der Rolle des Proteins Cystatin C als biologischer Marker autoimmuner Prozesse beim Tourette-Syndrom. Potentielle Zusammenhänge zwischen komorbiden Symptomen oder Stress und der Stärke der Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten sowie zwischen dem Schweregrad der Ticstörung und der Beeinträchtigung der Lebensqualität von Tourette-Patienten werden ebenfalls analysiert.

In unsere Studie wurden 52 Tourette-Patienten und 52 alters- und geschlechtsgematchte gesunde Kontrollprobanden eingeschlossen. Es erfolgten für beide Gruppen zwei Studienvisiten im Abstand von drei Monaten. Im Rahmen der Datenerhebung kamen dabei ein Anamnesebogen sowie weitere spezifische Fragebögen zum Ausschluss von Differentialdiagnosen, zur Einschätzung der subjektiven Stressbelastung in beiden Gruppen, zur Ermittlung des Schweregrades der Ticstörung, zur Erfassung von Komorbiditäten und zur Beurteilung des Ausmaßes der Beeinträchtigung der Lebensqualität von Tourette-Patienten durch die Erkrankung zum Einsatz. Des Weiteren wurden Rachenabstriche an allen Studienteilnehmern durchgeführt und serologisch die Streptokokken-Antikörper Antistreptolysin O und Anti-DNase B, Antikörper gegen das Protein Ezrin, der Staphylokokken-Antikörper Antistaphylolysin- α sowie das Protein Cystatin C bestimmt.

Unsere Ergebnisse stützen die Hypothese eines Streptokokken-getriggerten Molekularen Mimikry's mit dem Protein Ezrin als potentiell Autoantigen dieses Mechanismus in der Pathogenese des Tourette-Syndroms nicht. Im Gegensatz zu einigen bisher veröffentlichten Studien fanden sich bei den Tourette-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden

unserer Studie weder häufiger positive Rachenabstriche noch signifikant erhöhte bzw. häufiger positive Antistreptolysin O- und Anti-DNase B-Titer. Auch ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Streptokokken-Antikörper und dem Schweregrad der Ticstörung der Tourette-Patienten. Antikörper gegen das Protein Ezrin fanden sich zwar häufiger in der Gruppe der Tourette-Patienten, doch erreichten diese Ergebnisse das statistische Signifikanzniveau bei Weitem nicht. Interessanterweise korrelierten jedoch die Ezrin-Antikörpertiter mit den Anti-DNase B-Titern positiv signifikant. Bezüglich des Staphylokokken-Antikörpers Antistaphylolysin- α sowie des Proteins Cystatin C lagen im Gruppenvergleich keine Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden vor. Ein Zusammenhang fand sich jedoch zwischen der Ausprägung einer komorbiden Symptomatik sowie des Faktors Stress und der Schwere der Ticstörung der Tourette-Patienten. Eine stärker ausgeprägte Ticstörung ging bei den Tourette-Patienten dieser Studie außerdem mit einer stärkeren Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität einher.

Insgesamt sollten die Ergebnisse dieser Studie aufgrund einer Reihe an Limitationen kritisch betrachtet werden. Der Nachweis der Antikörper gegen das Protein Ezrin aus möglicherweise über einen zu langen Zeitraum tiefgefrorenen Seren sowie methodische Einschränkungen des zum Nachweis der Ezrin-Antikörper verwendeten ELISAs, die lange Latenzzeit von mehreren Jahren zwischen Datenerhebung und Erstmanifestation der Erkrankung, der Einschluss der Tourette-Patienten in die Studie unabhängig von ihrer jeweiligen Krankheitsphase und das Fehlen serologischer Marker oder in medizinischen Fachkreisen allgemein akzeptierter Diagnosekriterien zur Selektion der Gruppe an Tourette-Patienten, bei denen immunologische Prozesse in der Pathogenese der Erkrankung potentiell von Bedeutung sind, könnten zu einer Nivellierung der Differenzen zwischen den beiden Gruppen dieser Studie geführt haben. Nachfolgende Studien zur Erforschung einer Immundysregulation sowie autoimmuner Mechanismen beim Tourette-Syndrom sollten diese Konfundierungsfaktoren berücksichtigen und entsprechend an einem Studienkollektiv im Kindesalter mit größerer Fallzahl unter Berücksichtigung der jeweiligen Krankheitsphase der Tourette-Patienten durchgeführt werden. Die Identifikation serologischer Marker sowie eine Prüfung und Optimierung der bisher umstrittenen PANDAS-Diagnosekriterien zur Selektion von homogenen Subgruppen an Tourette-Patienten mit möglicherweise autoimmuner Genese der Erkrankung stellen weitere wichtige Schritte dieses Forschungsbereichs dar. Eine Aufklärung der potentiell autoimmunen Mechanismen bei einer Untergruppe von Tourette-Patienten sowie der pathophysiologischen Prozesse des in unserer Studie festgestellten Zusammenhangs zwischen der Ausprägung einer komorbiden Symptomatik oder Stress und der Schwere der Ticstörung

der Tourette-Patienten könnte im Hinblick auf die Entwicklung neuer Therapien zur Behandlung des Tourette-Syndroms und seiner assoziierten Komorbiditäten von großer Bedeutung sein.

Nur bei gemeinsamer Betrachtung der genetischen, postinfektiösen, immunologischen und neurophysiologischen Alterationen dieses Krankheitsbilds wird es möglich sein, das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom in seiner Komplexität zu erfassen und zu verstehen.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	3
Zusammenfassung	5
Inhaltsverzeichnis	8
1 Einleitung	10
1.1 Einführung	10
1.2 Das Tourette-Syndrom	11
1.2.1 Definition und Epidemiologie	12
1.2.2 Symptomatik	12
1.2.3 Differentialdiagnosen	14
1.2.4 Komorbiditäten	17
1.2.5 Ätiologie	17
1.2.6 Therapie	28
1.3 Immunologie	31
1.3.1 Angeborene und erworbene Immunabwehr	31
1.3.2 Antikörper	35
1.3.3 Antigen-Antikörper-Reaktion	37
1.3.4 Primäre und sekundäre Antikörperantwort	37
1.3.5 Autoimmunerkrankungen	38
1.3.6 Cystatin C	40
1.4 Erreger	41
1.4.1 Streptokokken	41
1.4.2 Staphylokokken	44
1.5 Ezrin	46
2 Zielsetzung	49
3 Material und Methoden	53
3.1 Studienkollektiv	53
3.2 Studiendesign	54
3.2.1 Fragebögen	55
3.2.2 Rachenabstriche	60
3.2.3 Serologische Untersuchungen	62
3.3 Statistische Analysen	65
3.3.1 Auswertung der anamnestischen Daten	67
3.3.2 Auswertung der Fragebögen	68
3.3.3 Auswertung der Rachenabstriche	68
3.3.4 Auswertung der serologischen Daten	69

4	Ergebnisse	71
4.1	Prüfung des Studienkollektivs	71
4.1.1	Anamnestiche Daten.....	71
4.1.2	Fragebögen.....	80
4.2	Prüfung der Hypothesen	92
4.2.1	Komorbidie Symptome, Stress und Lebensqualität.....	92
4.2.2	Cystatin C.....	94
4.2.3	Rachenabstriche	96
4.2.4	Antikörpertiter.....	97
5	Diskussion	111
5.1	Diskussion der Methoden	111
5.1.1	Studienkollektiv	111
5.1.2	Fragebögen.....	113
5.1.3	Rachenabstriche	116
5.1.4	Serologische Daten	117
5.2	Diskussion der Ergebnisse	121
5.2.1	Komorbidie Symptome, Stress und Lebensqualität.....	121
5.2.2	Cystatin C.....	127
5.2.3	Rachenabstriche	128
5.2.4	Antikörpertiter.....	132
5.3	Fazit und Ausblick	148
6	Literaturverzeichnis	153
7	Abkürzungsverzeichnis	181
8	Anhang.....	184
	Danksagung.....	223
	Eidesstattliche Versicherung	224

1 Einleitung

1.1 Einführung

Syndrome maladif

*Ne riez point de cet handicap omniprésent,
Certainement drôle et amusant à votre regard,
Mais blessant sont vos égards si absents,
Qui brûlent l'ultime et unique espoir,*

*Gesticulations acharnées, hurlements répétitifs,
Baignent continuellement dans une angoisse mortifère,
Symptômes de l'éternel syndrome maladif,
Qui désintègre toute existence ordinaire,*

*Pourtant si profonde est la souffrance réelle,
Que nul n'aperçoit l'ombre de mes pensées,
Mes sourires, mes joies restent artificiels,
Lorsqu'un brin de bonheur jaillit du fossé,*

*Enfouis parmi la douleur abyssale,
Le complexe s'éveille d'un bref écho,
Dénigrant une sérénité spirituelle et idéale,
Le ridicule déshonorant prolifère dans ma peau.*

Jérôme (19 Jahre), ein Tourette-Patient (2017)

(Übersetzung siehe Anhang I)

Dieses Gedicht eines 19-jährigen Tourette-Patienten verdeutlicht den hohen Leidensdruck, dem Patienten, die unter dem Gilles-de-la-Tourette-Syndrom leiden, aufgrund massiver Stigmatisierung ihres Krankheitsbildes in der heutigen Gesellschaft ausgesetzt sind. Mitmenschen reagieren auf die Tics von Tourette-Patienten meist ablehnend, mit Unverständnis, Angst oder Spott. Dies führt zu einer Ausgrenzung dieser Patientengruppe in vielen Bereichen des alltäglichen Lebens. Eine Aufklärung der Bevölkerung über das Krankheitsbild zur Prävention der Stigmatisierung von Tourette-Patienten sowie die Erforschung der ätiologischen Mechanismen dieser neuropsychiatrischen Erkrankung zur Entwicklung neuer, zielgerichteter Therapien sind essentiell, um den Leidensdruck von Patienten mit Tourette-Syndrom zu mindern.

Die vorliegende Arbeit leistet einen wichtigen Beitrag zur Aufklärung der pathophysiologischen Prozesse des Tourette-Syndroms. Sie untersucht die Bedeutung postinfektiöser autoimmuner Mechanismen in der Pathogenese der Erkrankung. Zunächst wird ein Überblick über das Krankheitsbild, den Aufbau und die Funktion des Immunsystems und potentiell an der Genese der Erkrankung beteiligte Erreger gegeben. Anhand der bisherigen theoretischen und empirischen Erkenntnisse werden daraus anschließend die zu überprüfenden Hypothesen dieser Studie abgeleitet, der Ablauf der Studie und die verwendeten Materialien und Methoden zur Überprüfung der Hypothesen beschrieben sowie die Ergebnisse dieser Studie präsentiert und diskutiert.

1.2 Das Tourette-Syndrom

Das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom ist eine neuropsychiatrische Erkrankung noch ungeklärter Ätiologie. Die Erkrankung ist nach dem französischen Neurologen Georges Gilles de la Tourette benannt, der 1885 in seiner „Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie (*übersetzt: Studie über ein durch eine motorische Koordinationsstörung gekennzeichnetes Nervenleiden, das von Echolalie und Koprolalie begleitet wird*)“ (La Tourette 1885) als Erster das Krankheitsbild aus kombiniert auftretenden motorischen und vokalen Tics als eine eigenständige Störung, die „Maladie des Tics“, beschrieb. Im Folgenden wird ein Überblick über die Epidemiologie, Symptomatik, Differentialdiagnosen, Komorbiditäten, potentielle ätiologische Mechanismen sowie derzeit angewandte Therapieverfahren dieses Krankheitsbilds gegeben.

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Das Tourette-Syndrom zählt zu der Gruppe der Ticstörungen. Ticstörungen sind „Syndrome, bei denen das vorwiegende Symptom ein Tic ist. Ein Tic ist eine unwillkürliche, rasche, wiederholte, nichtrhythmische Bewegung meist umschriebener Muskelgruppen oder eine Lautproduktion, die plötzlich einsetzt und keinem erkennbaren Zweck dient. Normalerweise werden Tics als nicht willkürlich beeinflussbar erlebt, sie können jedoch meist für unterschiedlich lange Zeiträume unterdrückt werden. Belastungen können sie verstärken, während des Schlafens verschwinden sie“ (Horst Dilling, Harald J. Freyberger 2016).

Definitionsgemäß treten beim Tourette-Syndrom (ICD 10: F95.2) multiple motorische sowie ein oder mehrere vokale Tics für einen Zeitraum von mehr als einem Jahr auf. Tic-freie Intervalle dauern nicht länger als drei aufeinanderfolgende Monate. Der Beginn der Tics muss vor dem 18. Lebensjahr liegen. Motorische und vokale Tics treten typischerweise in unterschiedlicher Frequenz auf, sie müssen aber nicht unbedingt gleichzeitig vorliegen. Sie sind nicht auf die direkte Wirkung einer Substanz oder eine andere Erkrankung zurückzuführen (Horst Dilling, Harald J. Freyberger 2016).

Die Prävalenz des Tourette-Syndroms liegt in der Gesamtbevölkerung bei ca. 1% (Mary May Robertson, Eapen und Andrea Eugenio Cavanna 2009; Mary May Robertson 2012), bei Kindern und Jugendlichen weltweit zwischen 0,4% und 3,8% (Mary M. Robertson 2008). Da die Erkrankung bei milder Symptomatik häufig nicht diagnostiziert wird, wird die Dunkelziffer der Tourette-Patienten noch höher geschätzt (Kurlan et al. 1987). Das Tourette-Syndrom tritt in allen Völkern und sozialen Schichten auf (Mary M. Robertson 1989). Männer sind im Vergleich zu Frauen etwa viermal häufiger von der Erkrankung betroffen (David E. Comings und Brenda G. Comings 1985; Tanner und Goldman 1997; Freeman et al. 2000).

1.2.2 Symptomatik

Das Tourette-Syndrom tritt meist erstmals im Kindesalter, im Durchschnitt zwischen dem 6. und 7. Lebensjahr, auf (Freeman et al. 2000). Die Erkrankung beginnt typischerweise mit zunächst gering ausgeprägten motorischen Tics im Gesichtsbereich, die sich im Verlauf nach kaudal ausbreiten können. Vokale Tics kommen meist später, üblicherweise mit etwa 11 Jahren, hinzu (Mary May Robertson 2012). Den Tics geht häufig ein „sensomotorisches“ Vorgefühl voraus (A. J. Cohen und James F. Leckman 1992), das meist als zunehmende innere Spannung beschrieben wird, die sich durch Ausführung der Tics entlädt. Willentliches

Unterdrücken der Tics gelingt den Betroffenen meist für wenige Minuten bis Stunden, wird jedoch als unangenehm und anstrengend empfunden (Müller-Vahl, Kolbe und Dengler 1997). Der Verlauf der Erkrankung ist hinsichtlich der Anzahl, Art und Schwere der Tics fluktuierend. Auch die Lokalisation der Tics wechselt häufig. Zwischen dem 10. und 12. Lebensjahr sind die Tics meist am stärksten ausgeprägt, bessern sich im weiteren Verlauf in etwa 90% der Fälle jedoch wieder spontan (Ludolph et al. 2013). Stress, Angst, Frustration, Aufregung, Anspannung und Freude können eine vorübergehende Verschlechterung der Tics bewirken, während Ruhe, Entspannung und Konzentration oft zu einer Reduktion der Tics führen (K. R. Müller-Vahl 2010). Die Tics werden nach ihrer Qualität und Komplexität in einfache und komplexe motorische und einfache und komplexe vokale Tics unterteilt. Beispiele hierfür sind Tabelle 1 (Horst Dilling, Harald J. Freyberger 2016; Neuner und Schneider 2012; Ludolph et al. 2013; Norbert Müller 2007) zu entnehmen. Die weit verbreitete Annahme, dass zur Diagnose eines Tourette-Syndroms zwingend eine Koproallalie vorliegen muss, trifft nicht zu. Lediglich 15-20% der Tourette-Patienten leiden unter diesem Phänomen (Freeman et al. 2009).

Tabelle 1: Beispiele für einfache und komplexe motorische und vokale Tics.

Einfache motorische Tics	Einfache vokale Tics
<ul style="list-style-type: none"> • Augen blinzeln, zwinkern, rollen, aufreißen • Augenbrauen hochziehen • Nase rümpfen, verziehen • Backen aufblasen • Mund öffnen, verziehen • Zunge hervorstrecken • Grimassieren • Kopf schütteln, werfen, nicken • Schulterzucken • Schleudern von Extremitäten • krampfartige Kontraktion von Bauch-, Zwerchfell- oder Rumpfmuskulatur 	<ul style="list-style-type: none"> • Räuspern • Schniefen • Schnüffeln • Zischen • Quieken • Quietschen • Grunzen • Pfeifen • Bellen • Husten • Verstärkte Atemgeräusche

Komplexe motorische Tics	Komplexe vokale Tics
<ul style="list-style-type: none"> • Hüpfen • Springen • Klatschen • Stampfen • Rückwärtsgehen • im Kreis drehen • Sich-selbst-schlagen • Gegenstände, Personen oder sich selbst berühren • Palipraxie: Wiederholen eigener Bewegungen • Echopraxie: Imitation der Gesten oder Handlungen anderer Personen • Kopropraxie: Ausführen obszöner Gesten, z.B. in den Schritt fassen, Zeigen des Mittelfingers 	<ul style="list-style-type: none"> • Geräuschimitationen • Palilalie: Wiederholung eigener Laute oder Wörter • Echolalie: Nachahmen gehörter Sätze, Wörter, Silben oder Geräusche • Koprolalie: Ausstoßen obszöner Laute oder Wörter • NOSI (= "non-obscene socially inappropriate behaviour"): Ausrufen nicht obszöner, jedoch sozial unangemessener Wörter, z.B. "Hilfe, Hilfe" oder "Heil Hitler"

1.2.3 Differentialdiagnosen

Differentialdiagnostisch muss das Tourette-Syndrom insbesondere von anderen Ticstörungen abgegrenzt werden. Die vorübergehende Ticstörung (F95.0) kann mit vokalen und motorischen Tics einhergehen, hält im Unterschied zum Tourette-Syndrom aber nicht länger als 12 Monate an. Die chronische motorische oder vokale Ticstörung (F95.1) dauert länger als ein Jahr an, es treten jedoch nur entweder motorische oder vokale Tics, nie beide Tic-Formen, auf (Horst Dilling, Harald J. Freyberger 2016). Darüber hinaus sind von den Tic-Störungen andere hyperkinetische Erkrankungen zu unterscheiden, wie beispielsweise die Chorea minor Sydenham, die Chorea Huntington, die Choreoakanthozytose, der Spasmus hemifacialis, das Restless-Legs-Syndrom, fokale epileptische Anfälle sowie tardive Dyskinesien. Dystonien wie der Blepharospasmus, das Meige-Syndrom oder die oromandibuläre Dystonie sowie Myoklonien sollten ebenso differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Auch zerebrale Erkrankungen wie der Apoplex, die Enzephalitis und Schädel-Hirn-Traumata oder eine CO-Vergiftung können die Symptomatik des Tourette-Syndroms imitieren. Dissoziative

Bewegungsstörungen, Manierismen und Stereotypien, die im Rahmen einer Schizophrenie auftreten können, sowie Zwangsstörungen sind mit am schwierigsten vom Tourette-Syndrom zu unterscheiden (Riederer et al. 2002; Ludolph et al. 2013). Zwangshandlungen können dabei komplexen motorischen Tics sehr stark ähneln. Eine Differenzierung zwischen den beiden Phänomenen ist teilweise kaum möglich. Robertson (1989) schlägt daher vor, dass Zwangsstörungen bei Tourette-Patienten als „integraler Teil des symptomatischen Spektrums der Grunderkrankung und nicht als separate Erkrankung im Sinne einer Komorbidität verstanden werden sollten.“ (Riederer et al. 2002). Tabelle 2 liefert eine Übersicht über mögliche Differentialdiagnosen des Tourette-Syndroms sowie diesbezügliche Unterscheidungsmerkmale (Riederer et al. 2002; Moll und Rothenberger 1999; Ludolph et al. 2013; Norbert Müller 2007). Im Gegensatz zu anderen Bewegungsstörungen geht einer Tic-Symptomatik häufig ein „sensomotorisches Vorgefühl“ voraus (Diener 2012).

Tabelle 2: Differentialdiagnosen des Tourette-Syndroms und Unterscheidungsmerkmale zwischen den Erkrankungen.

Differentialdiagnosen	Unterscheidungsmerkmale zum Tourette-Syndrom
<u>Ticstörungen:</u>	
vorübergehende Ticstörung (F95.0)	Dauer < 12 Monate
chronische motorische oder vokale Ticstörung (F95.1)	nur motorische oder nur vokale Tics
<u>Hyperkinesien im Rahmen neurologischer Erkrankungen:</u>	
Chorea Sydenham	Nicht-stereotype, choreiforme Bewegungen (kontinuierlich im Gegensatz zu paroxysmal auftretenden Tics); nicht willkürlich unterdrückbar; Exazerbation durch Willkürbewegungen; Muskelhypotonie; Hyporeflexie
Morbus Huntington	Beginn meist erst zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr; choreiforme Bewegungen; nicht willkürlich unterdrückbar
Hemiballismus	meist nur eine Körperhälfte betroffen; nicht willkürlich unterdrückbar
Neuroakanthozytose	Nachweis von Akanthozyten im Blutausstrich; subkortikale Demenz
Dystonien	kontinuierliches Auftreten; meist langsamere Bewegungen; nicht willkürlich unterdrückbar

fokale motorische epileptische Anfälle	EEG-Veränderungen; evtl. Bewusstseinsstörungen oder Toddsche Lähmung nach Anfall
Spasmus hemifacialis	stets einseitig; betrifft nur Muskeln, die vom N. facialis versorgt werden
Restless-Legs-Syndrom	Missempfindungen und Schmerzen in den Beinen; tritt im Gegensatz zum Tourette-Syndrom vor allem in Ruhephasen (abends, nachts) auf; Besserung durch Bewegung
<u>Hyperkinesien im Rahmen organischer Grunderkrankungen:</u>	
Morbus Wilson	neben ZNS weitere Organe betroffen (Leber, evtl. Herz, Niere)
<u>„Tourette-Symptomatik“ im Rahmen anderer psychiatrischer Erkrankungen:</u>	
Zwangshandlungen	Zweckorientierte Bewegungen; häufig Reaktion auf Zwangsgedanken, die bei Unterdrückung Angst oder Unbehagen hervorrufen; dagegen löst Unterdrückung von Tics Anspannung statt Angst aus
Allgemeine Hyperaktivität	Nicht immer gleiche Bewegungen/Laute
Schizophrenie: Stereotypien, Manierismen	Störung des Denkens und der Wahrnehmung; inadäquate oder verflachte Affektivität
Psychogene Bewegungsstörungen	Sistieren häufig nach Gabe von Placebos; oft mit anderen psychogenen Symptomen kombiniert; Beginn teilweise erst im Erwachsenenalter
<u>Pharmakologisch induzierte Hyperkinesien durch Einnahme von:</u>	
Antipsychotika (tardive Dyskinesie)	Anamnese, Substanznachweis im Serum/Urin, etc.
Antiepileptika (Carbamazepin, Phenytoin, Lamotrigin)	
L-Dopa	
Amphetamine	
Kokain	

1.2.4 Komorbiditäten

Das Tourette-Syndrom geht mit einer hohen Rate an komorbiden psychiatrischen Erkrankungen einher. Einer großen multizentrischen, internationalen Studie zufolge leiden nur 11-12% der Tourette-Patienten nicht unter weiteren psychiatrischen Störungen (Freeman et al. 2000). Das Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätssyndrom scheint am häufigsten mit dem Tourette-Syndrom assoziiert zu sein. Es tritt bei 50-90% der Tourette-Patienten auf. Etwa 30-60% der Tourette-Patienten weisen komorbide Zwangsstörungen auf. Depressionen und Angststörungen stellen weitere häufige Komorbiditäten (15-20% der Fälle) beim Tourette-Syndrom dar (Freeman und Consortium 2007; Eapen et al. 2004; Freeman et al. 2000; David E. Comings und Brenda G. Comings 1985). Selbstverletzendes Verhalten wird bei einigen Tourette-Patienten ebenfalls beobachtet (Mary M. Robertson, Trimble und Lees 1989; Eisenhauer und Woody 1987). Da Alkohol oder Marihuana zu einer kurzfristigen Besserung der Tic-Symptomatik führen können, wird außerdem ein erhöhtes Risiko für Substanzmissbrauch bei Tourette-Patienten angenommen (Gaze, Kepley und Walkup 2006). Die komorbiden psychiatrischen Störungen beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten stark und sind mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Ihre erfolgreiche Therapie ist daher ebenso wichtig wie die Behandlung der Tic-Symptomatik an sich (Olson et al. 2006; Müller-Vahl et al. 2010; Pringsheim et al. 2009).

1.2.5 Ätiologie

Die Ätiologie des Tourette-Syndroms ist bisher nicht geklärt. Veränderungen in der dopaminergen Neurotransmission der kortiko-striato-thalamo-kortikalen Bahnen wird eine wesentliche Bedeutung in der Pathophysiologie des Tourette-Syndroms zugeschrieben (Kalanithi et al. 2005; H. S. Singer und Minzer 2003). Gestützt wird diese Annahme durch die Tatsache, dass Antipsychotika (siehe 1.2.6), die postsynaptische Dopaminrezeptoren blockieren, zu einer Reduktion der Tics führen, wohingegen Substanzen, die die dopaminerge Neurotransmission verstärken, Tics exazerbieren können (Erenberg, Cruse und Rothner 1985). Auch das noradrenerge System scheint beim Tourette-Syndrom pathophysiologisch mitbeteiligt zu sein. Noradrenerge Neurone, die vom Locus coeruleus zu vielen kortikalen Arealen projizieren, „könnten einen modulierenden Einfluss auf die frontalen subkortikalen Schaltkreise“ (Riederer et al. 2002), die in der Pathogenese des Tourette-Syndroms eine Rolle zu spielen scheinen, ausüben. Weiterhin könnten noradrenerge Projektionen auch indirekt dopaminerge Neurone modulieren (Singer 1997; zitiert nach Riederer et al. 2002). Die

Tatsache, dass eine Behandlung mit dem $\alpha 2$ -Agonisten Clonidin die Tic-Symptomatik bessert (James F. Leckman et al. 1991), während das Absetzen von Clonidin zu einer Verschlechterung der Tics führt (James F. Leckman et al. 1986), lässt ebenso auf einen pathogenetischen Einfluss des noradrenergen Systems auf das Tourette-Syndrom schließen. Darüber hinaus scheinen auch weitere Neurotransmitter wie Serotonin, Acetylcholin, GABA, Glutamat und Peptide wie Dynorphin pathophysiologisch von Bedeutung zu sein (Neuner und Schneider 2012). Zahlreiche bildgebende Studien belegen außerdem, dass bei Tourette-Patienten insbesondere im Bereich der Basalganglien (B. Peterson et al. 1993; Bradley S. Peterson et al. 2003; Gerard und Bradley S. Peterson 2003), aber auch in orbitofrontalen Arealen (Braun et al. 1995), im sensomotorischen Kortex (Sowell et al. 2008) und im limbischen System (Neuner et al. 2010; Bohlhalter et al. 2006) regionale Auffälligkeiten zu finden sind. In einer Studie von Kalanithi und Kollegen an postmortalem Hirngewebe konnte bei Tourette-Patienten in den Basalganglien eine veränderte Anzahl und Dichte von Neuronen nachgewiesen werden (Kalanithi et al. 2005). Die Ergebnisse bisheriger Studien sprechen somit für eine veränderte Morphologie und Funktion kortikaler und subkortikaler Strukturen bei Tourette-Patienten.

Insgesamt wird von einer multifaktoriellen Genese des Tourette-Syndroms, basierend auf dem Zusammenwirken von genetischen Faktoren und verschiedenen Umwelteinflüssen, ausgegangen. Familien- und Zwillingsstudien legen eine hereditäre Komponente der Erkrankung nahe. Price und Kollegen berichten für das Tourette-Syndrom Konkordanzraten von 53% bei monozygoten Zwillingen und von 8% bei dizygoten Zwillingen (Price et al. 1985). Diese Daten stimmen mit der Studie von Hyde und Kollegen überein, in der die Konkordanzraten für das Tourette-Syndrom bei monozygoten Zwillingen bei 56% lagen (Hyde et al. 1992). Die Ätiologie der Erkrankung scheint folglich jedoch nicht ausschließlich genetisch zu sein. Vielmehr ist eine genetische Krankheitsprädisposition, deren Expression durch epigenetische Faktoren beeinflusst wird, anzunehmen (Riederer et al. 2002).

An Umweltfaktoren, die für den Ausbruch mancher Formen des Tourette-Syndroms verantwortlich sein könnten, werden vor allem Infektionen und autoimmune Mechanismen diskutiert. Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A (GABHS) sind dabei von besonderem Interesse, da sie sowohl Tics als auch Zwangssymptome auslösen und zum Teil auch exazerbieren können (Susan E. Swedo et al. 1998; Allen, Leonard und Susan E. Swedo 1995). Müller und Kollegen fanden bei Tourette-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe erhöhte Titer für Antistreptolysin O und Anti-DNase B (Norbert Müller et al. 2000b) sowie erhöhte, potentiell mit dem zentralen Nervensystem

kreuzreagierende Antikörpertiter gegen die Streptokokkenproteine M12 und M19 (Norbert Müller et al. 2001). Auch eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Antistreptolysin O-Titer und dem Schweregrad der Ticstörung wurde bereits postuliert (Cardona und Orefici 2001). Die Ergebnisse von Bombaci und Kollegen (2009) bekräftigen einen Zusammenhang zwischen GABHS-Infektionen und dem Tourette-Syndrom. Sie untersuchten mit Hilfe eines repräsentativen Panels, das sich aus 102 rekombinanten GABHS-Antigenen zusammensetzte, die Immunantwort von drei verschiedenen Probandengruppen gegen diese Antigene, nämlich von Patienten mit Ticstörungen, die keine akute GABHS-Infektion aufwiesen, von Kindern mit GAS (Streptokokken der Gruppe A) - assoziierter Pharyngitis, die nicht unter einer Ticstörung litten, und von einer gesunden Kontrollgruppe, bei der weder eine Ticstörung noch eine GABHS-assoziierte Pharyngitis vorlagen. Dabei fand sich in Bezug auf die Anzahl und die Verteilung der GABHS-Antigene, die eine Immunreaktion auslösten, eine hohe Konkordanz zwischen den Seren der Patienten mit Ticstörung und den Seren der Probanden mit akuter GABHS-Infektion. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zeigte sich diesbezüglich in beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied. In der Gruppe der Patienten mit Ticstörung erwies sich die IgG-Immunantwort gegen GABHS-Antigene zudem als quantitativ stärker als die der Probanden mit GABHS-assoziiierter Pharyngitis. In Anbetracht dieser Befunde ist eine Assoziation von Ticstörungen mit Infektionen durch Streptokokken der Gruppe A anzunehmen. Auch die Ergebnisse vieler weiterer Studien sprechen für einen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen GABHS-Infektionen und dem Tourette-Syndrom (A. J. Church et al. 2003; T. K. Murphy et al. 2004; Kiessling et al. 1993).

Im Konsens mit oben genannten Befunden entwickelte sich das Konzept der *Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection (PANDAS)* (Susan E. Swedo et al. 1998). Das Akronym PANDAS bezeichnet eine Gruppe von Erkrankungen, bei denen es – ähnlich wie bei der Chorea Sydenham – in Folge einer Infektion mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A bei prädisponierten Individuen zum Auftreten von autoimmunen Prozessen kommt, denen das Prinzip eines „Molekularen Mimikry“ zugrunde liegt. Aufgrund von strukturellen Ähnlichkeiten zwischen bestimmten Streptokokkenproteinen und Proteinen des Hirngewebes greifen dabei ursprünglich gegen GABHS gerichtete Antikörper körpereigene Strukturen im Gehirn an (La Snider und S. E. Swedo 2004). Die folgenden fünf Diagnosekriterien wurden für die Gruppe der PANDAS ausgearbeitet (Susan E. Swedo und Grant 2005):

1. Vorliegen einer Ticstörung und/oder Zwangserkrankung
2. Beginn der Ticstörung und/oder Zwangserkrankung vor der Pubertät
3. Akuter, schwerer Beginn der Erkrankung mit fluktuierendem Verlauf
4. Zeitliche Assoziation zwischen einer Infektion mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A und dem Ausbruch sowie Exazerbationen der Erkrankung
5. Präsenz neurologischer Auffälligkeiten wie beispielsweise reduzierter Feinmotorik oder motorischer Hyperaktivität während der Exazerbation der Erkrankung

Doch auch Infektionen mit den Erregern *Borrelia burgdorferi* (Riedel et al. 1998), *Mycoplasma pneumoniae* (Norbert Müller et al. 2004), *Chlamydia trachomatis* (Krause et al. 2010) sowie *virale Infektionen* (Budman, Kerjakovic und Bruun 1997; Dale, Andrew J. Church und Heyman 2003) wurden bereits in einen kausalen Zusammenhang mit dem Tourette-Syndrom gebracht. Daher wurde das Krankheitsbild PANDAS um den Begriff *PITAND* (*Pediatric, infection-triggered, autoimmune, neuropsychiatric disorders*) erweitert (Allen, Leonard und Susan E. Swedo 1995). Die klinischen Entitäten PANDAS und PITAND sind jedoch nicht unumstritten (Kurlan 1998; Kurlan und Kaplan 2004). Insbesondere die PANDAS-Diagnosekriterien finden in professionellen medizinischen Fachkreisen keine allgemeine Akzeptanz. Kurlan (2004) postulierte beispielsweise, dass das erste Diagnosekriterium zu limitiert gewählt worden sei, da neben Tic- und Zwangsstörungen auch die akute disseminierte Enzephalomyelitis (Dale et al. 2001), Myoklonien (DiFazio, Morales und Ronald Davis 1998), Dystonien (Dale et al. 2002a), paroxysmale Dyskinesien (Dale et al. 2002b) sowie die Anorexia nervosa (Sokol 2000) zur PANDAS-Gruppe gezählt werden könnten und diese somit keine spezifische Entität darstellt. Da das Tourette-Syndrom meist vor der Pubertät beginnt und eine zeitliche Assoziation zwischen einer GABHS-Infektion und dem Ausbruch oder einer Exazerbation der Erkrankung nicht ohne Weiteres bewiesen werden kann, ist eine Unterscheidung zwischen PANDAS- und Non-PANDAS-Tourette-Patienten sehr schwierig und somit das Diagnosekriterium Nummer 4 kaum umsetzbar (Kurlan 2004). Auch das PANDAS-Diagnosekriterium Nummer 3 steht unter Kritik, da in einer Studie von Singer und Kollegen auch 53% der Patienten, die keine weiteren PANDAS-Kriterien erfüllten, einen plötzlichen und dramatischen Beginn der Ticstörung bzw. der Exazerbationen der Erkrankung zeigten (H. S. Singer et al. 2000). Die Beschränkung der Diagnose PANDAS auf Kinder und Jugendliche sowie die Begrenzung der krankheitsinduzierenden Erreger auf Streptokokken wird ebenfalls kritisiert (Norbert Müller 2007). Weiterhin sollten Patienten zur Erfüllung der PANDAS-Kriterien neurologische Auffälligkeiten wie beispielsweise eine

reduzierte Feinmotorik oder eine motorische Hyperaktivität während der Exazerbation der Erkrankung zeigen. Im Tiermodell von Loisele und Kollegen fanden sich nach Mikroinfusion von Seren vier verschiedener Gruppen in das ventrale oder ventrolaterale Striatum von Ratten keine signifikanten Veränderungen in Bezug auf deren Verhalten oder ihre motorischen Fähigkeiten. Die injizierten Seren stammten von Tourette-Patienten mit hohen Antikörpertitern gegen Strukturen des Putamens, von Patienten, die die PANDAS-Diagnosekriterien erfüllten und ebenfalls hohe Antikörpertiter gegen Strukturen des Putamens aufwiesen, von Kaninchen, die erhöhte Antikörpertiter gegen das GABHS-Oberflächenprotein M5 enthielten, und von einer gesunden Kontrollgruppe (Loisele et al. 2004). Auch diese Ergebnisse stellen die PANDAS-Hypothese in Frage. Hoekstra und Kollegen kamen zu der Schlussfolgerung, dass die PANDAS-Gruppe bisher aufgrund mangelnder klinischer und serologischer Charakteristika vermutlich lediglich diejenigen Patienten repräsentiert, bei denen am offensichtlichsten ein ätiologischer Zusammenhang zu GABHS-Infektionen besteht (P. J. Hoekstra et al. 2002). Eine eindeutige Abgrenzung der PANDAS-Gruppe gegenüber Patienten mit neuropsychiatrischen Erkrankungen, bei denen GABHS-Infektionen pathophysiologisch keine Rolle spielen, bzw. genaue Aussagen zu den kausalen Krankheitsmechanismen dieser Patientengruppe können derzeit nicht getroffen werden. Die Entwicklung der *Pediatric Acute-onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS)*- und *Childhood Acute Neuropsychiatric Symptoms (CANS)*-Diagnosekriterien stellen erste Schritte dar, dieses akute neuropsychiatrische Krankheitsbild besser zu definieren (S. E. Swedo, J. F. Leckman und Rose 2012; H. S. Singer et al. 2012). Sie legen den Schwerpunkt auf den akuten Beginn der Symptomatik und schließen wie die PITAND neben GABHS-Infektionen auch andere Pathogene als potentielle Trigger der Erkrankung mit ein.

Seit vielen Jahren wird eine, eventuell genetisch festgelegte, erhöhte Suszeptibilität für Infektionen in der Pathogenese des Tourette-Syndroms diskutiert. Eine reduzierte Fähigkeit zur Abwehr mikrobieller Antigene könnte dabei zu einer chronisch-inflammatorischen Immunlage bei Tourette-Patienten führen und hierdurch autoimmune Prozesse begünstigen. Hinweise für eine reduzierte Aktivierung des angeborenen Immunsystems im Rahmen von bakteriellen Infektionen liefert die Studie von Weidinger und Kollegen. Zur Simulation einer bakteriellen Infektion wurden dabei Seren von Tourette-Patienten und Seren einer gesunden Kontrollgruppe in vitro mit LPS (Lipopolysaccharid) stimuliert. Lipopolysaccharide sind wesentlicher Bestandteil der äußeren Schicht der äußeren Zellmembran aller gramnegativen Bakterien und können als Endotoxin ausgeprägte Immunreaktionen hervorrufen. Über ihre Bindung an LPS-bindendes Protein (LBP) und anschließend an das TLR (toll-like receptor) 4-

assoziierte Glykoprotein CD14, ein Membranrezeptor, der sich unter anderem auf der Oberfläche von Monozyten befindet, induzieren sie die Aktivierung der angeborenen Immunabwehr. In der Gruppe der Tourette-Patienten fanden sich im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe eine signifikant reduzierte TLR-4-Expression sowie eine verminderte Hochregulation der TLR-4-Expression nach Stimulation mit LPS (Weidinger et al. 2014). Das Glykoprotein CD14 kann darüber hinaus sowohl membrangebunden als auch in löslicher Form vorliegen und wird in seiner löslichen Form als sCD14 (soluble CD14) bezeichnet. sCD14 verstärkt die Immunantwort der Zellen auf LPS, die keinen CD14-Rezeptor auf ihrer Oberfläche tragen (Schumann, Rietschel und Loppnow 1994). In einer Querschnittsstudie von Matz und Kollegen (2012) waren bei Tourette-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden signifikant verminderte sCD14-Spiegel nachweisbar. Die Ergebnisse dieser beiden Studien lassen eine eingeschränkte initiale Aktivierung der angeborenen Immunabwehr als Antwort auf bakterielle Infektionen bei Tourette-Patienten vermuten.

Tang und Kollegen stellten zudem fest, dass eine Untergruppe an Tourette-Patienten Gene, die die Funktion von natürlichen Killerzellen und/oder CD8+-T-Zellen beeinflussen, überexprimiert (Tang et al. 2005). Die Unterschiede in der Genexpression zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen scheinen dabei altersabhängig zu sein (Lit et al. 2009). Eine altersabhängige Überaktivität der angeborenen und adaptiven Immunantwort ist bei einer Untergruppe von Tourette-Patienten anzunehmen (Martino et al. 2009). Diese Befunde müssen nicht zwangsläufig im Gegensatz zur Theorie einer unzureichenden initialen Aktivierung der angeborenen Immunabwehr stehen. Vielmehr könnte die unzureichende Elimination mikrobieller Antigene durch eingeschränkte initiale Aktivierung der angeborenen Immunabwehr in einer Überexpression von Genen, die eine chronisch-inflammatorische Immunlage und damit auch autoimmune Reaktionen begünstigen, münden.

Die Hypothese einer postinfektiösen immunologischen Genese des Tourette-Syndroms wird durch eine Vielzahl weiterer Studien gestützt. So zeigen serologische Bestimmungen von verschiedenen Immunmarkern bei Tourette-Patienten Auffälligkeiten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Murphy und Kollegen fanden das Lymphozyten-Antigen D8/17, das bei Patienten mit rheumatischem Fieber stark exprimiert wird, auch bei Tourette-Patienten, die nie an rheumatischem Fieber erkrankt waren, signifikant häufiger als bei gesunden Kontrollpersonen. Sie stellten die Vermutung auf, dass dieser Befund für eine genetisch festgelegte Suszeptibilität für Erkrankungen wie rheumatisches Fieber bzw. Chorea Sydenham und manche Formen des Tourette-Syndroms oder von Zwangsstörungen nach Infektionen mit GABHS spricht (T. K. Murphy et al. 1997). Da für das Lymphozyten-Antigen

D8/17 spezifische monoklonale Antikörper auch an M-Proteine der Streptokokken binden und eine erhöhte Expression des D8/17 Lymphozyten-Antigens spezifisch für Streptokokken-assoziierte Folgeerkrankungen zu sein scheint (Gibofsky et al. 1991), weist dieser Befund auf eine Beteiligung autoimmuner Prozesse, die als Folge von GABHS-Infektionen auftreten, in der Pathogenese des Tourette-Syndroms hin (P. J. Hoekstra et al. 2002). Berücksichtigt werden sollte jedoch, dass die Ergebnisse von Murphy und Kollegen in nachfolgenden Studien nicht repliziert werden konnten (Pieter J. Hoekstra et al. 2004a; Pieter J. Hoekstra et al. 2001; C. S. Hamilton, Garvey und Susan E. Swedo 2003; Inoff-Germain et al. 2003).

Kawikova und Kollegen (2007) untersuchten, inwiefern eine Infektion mit GABHS bei prädisponierten Individuen auf immunologischer Ebene zur Auslösung autoimmuner Prozesse führen könnte. Das vom weit verbreiteten Serotyp M1 der GABHS freigesetzte Exotoxin SPE (streptococcal pyrogenic exotoxin) bindet an Antigen-präsentierende Zellen sowie an CD4+- und CD8+ Vbeta18+ T-Zellen, woraufhin es zu einer massiven Aktivierung von T-Lymphozyten kommt, die anschließend abgebaut werden. Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Formen des Tourette-Syndroms fand sich eine herabgesetzte Zahl an CD8+ Vbeta18+ T-Zellen. Dieser Befund könnte auf eine vorhergehende massive Aktivierung mit anschließendem Abbau und eventuell unvollständiger Wiederherstellung dieser Zellen zurückzuführen sein. Da regulatorische T-Zellen (T_{regs}; siehe 1.3.1) eine wichtige Rolle beim Schutz vor Autoimmunerkrankungen spielen, stellten Kawikova und Kollegen außerdem die Hypothese auf, dass bei manchen Tourette-Patienten aufgrund eines Mangels oder Defektes der regulatorischen T-Zellen deren Fähigkeit, autoreaktive Lymphozyten zu inhibieren, beeinträchtigt sein könnte. Tatsächlich fanden sie bei Tourette-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant verminderte T_{reg}-Populationen. Die Reduktion der regulatorischen T-Zellzahl schien bei Tourette-Patienten mit einer schwereren klinischen Symptomatik und in Phasen der Symptomexazerbation stärker ausgeprägt zu sein. Im Rahmen einer Infektion mit β -hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A, die SPE freisetzen, könnte es somit zu einer massiven T-Zellaktivierung mit unter anderem auch Aktivierung von autoreaktiven T-Lymphozyten kommen, die durch eine verminderte Präsenz regulatorischer T-Zellen bei Tourette-Patienten nicht mehr ausreichend supprimiert werden und bei struktureller Ähnlichkeit zwischen körpereigenen Antigenen und Antigenen der Mikroorganismen körpereigene Strukturen angreifen. Die Befunde von Kawikova und Kollegen sprechen somit für eine herabgesetzte Immuntoleranz von Tourette-Patienten gegenüber körpereigenen Antigenen, die durch GABHS-Infektionen getriggert sein könnte (Kawikova et al. 2007).

Aus welchem Grund bei Tourette-Patienten eine verminderte Zahl an regulatorischen T-Zellen zu finden ist, ist unklar. Es existieren hierzu mehrere Hypothesen. Einerseits könnte der Mangel an T_{regs} bei Tourette-Patienten durch eine genetische Prädisposition zu einer reduzierten Anzahl an regulatorischen T-Zellen, die mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert, und/oder durch eine verlängerte Immunantwort auf fremde Antigene, die zu einer kompensatorischen Erschöpfung der regulatorischen T-Zellzahl führt, zu erklären sein (Martino et al. 2009). Weiterhin ist bekannt, dass Dopamin die immunsuppressive Wirkung sowie adhäsive und migratorische Funktionen der regulatorischen T-Zellen reduziert (Kipnis et al. 2004). Die vermuteten Alterationen des dopaminergen Systems (H. S. Singer et al. 2002) bei Tourette-Patienten könnten somit in einem Zusammenhang mit immunologischen Prozessen der Erkrankung stehen. Unterstützt wird diese Annahme durch eine Studie von Ferrari und Kollegen, die eine vermehrte Expression des D5-Dopamin-Rezeptors auf peripheren Blutzellen von Tourette-Patienten beschrieben (Ferrari et al. 2008). Die Tatsache, dass auch bei anderen autoimmunen Erkrankungen eine reduzierte Zahl regulatorischer T-Zellen nachgewiesen werden konnte (Crispin, Martinez und Alcocer-Varela 2003; Kukreja et al. 2002; Kleer et al. 2004), bekräftigt die Hypothese, dass zumindest bei einer Untergruppe von Tourette-Patienten autoimmune Prozesse in der Pathogenese der Erkrankung beteiligt sind.

Gegen welche Strukturen des zentralen Nervensystems sich Autoantikörper im Rahmen eines Molekularen Mimikry's möglicherweise richten, ist derzeit weitgehend ungeklärt. Als potentielle Autoantigene werden bisher drei neuronale glykolytische Enzyme sowie das Lysogangliosid diskutiert. Bei den neuronalen glykolytischen Proteinen handelt es sich um die neuronenspezifische bzw. nicht-neuronale Enolase, die Pyruvatkinase M1 und die Aldolase C, die sowohl intrazellulär als auch auf der Plasmamembran von Neuronen exprimiert werden. Streptokokken der Gruppe A exprimieren ebenfalls glykolytische Enzyme auf ihrer Zelloberfläche, die eine strukturelle Ähnlichkeit zu den genannten humanen Enzymen aufweisen. Antikörper gegen die neuronalen glykolytischen Enzyme rufen in vitro eine Apoptose der Neuronen hervor (Dale et al. 2006). Die Pyruvatkinase M1 wurde unabhängig hiervon in einer weiteren Studie aufgrund ihrer Kreuzreaktivität mit M-Proteinen auf der Oberfläche von Streptokokken als potentielles Autoantigen beim Tourette-Syndrom identifiziert. Bemerkenswert ist dabei, dass diese Kreuzreaktivität in Tourette-Patienten mit exazerbierter Symptomatik, die kürzlich eine Streptokokkeninfektion erlitten hatten, deutlich stärker ausgeprägt war als in Tourette-Patienten mit exazerbierter Symptomatik ohne Hinweis auf eine kürzlich zurückliegende Streptokokkeninfektion (Kansy et al. 2006). In Patienten mit

Chorea Sydenham fand sich zudem eine Kreuzreaktivität zwischen dem N-Acetylglucosamin von Streptokokken der Gruppe A und dem Lysogangliosid des menschlichen Gehirns. Autoantikörper dieser Art können die Calcium-Calmodulin-abhängige Proteinkinase II aktivieren und so die Ausschüttung des Neurotransmitters Dopamin bewirken (Kirvan et al. 2006). Ob diese Antikörper auch in der Pathogenese der PANDAS bzw. des Tourette-Syndroms von Bedeutung sind, ist jedoch fraglich (Brilot et al. 2011).

Ein weiterer bekannter und sensitiver Marker zellulärer Immunaktivität ist der vermehrte Abbau von Tryptophan über den Kynurenin-Stoffwechselweg, der zu erhöhten Kynurenin-Plasmaspiegeln führt (P. J. Hoekstra et al. 2002). Bestimmungen des Tryptophan-Metaboliten Kynurenin ergaben erhöhte Kynureninkonzentrationen bei Tourette-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen. Die erhöhten Kynureninkonzentrationen deuten auf eine inflammatorische Aktivierung des Immunsystems hin, da proinflammatorische Zytokine, darunter insbesondere Interferon- γ , die Indolamin 2,3-dioxygenase aktivieren, die die Umwandlung von Tryptophan zu Kynurenin fördert (H. Rickards et al. 1996; Gaynor et al. 1997). Weiterhin wurden signifikante positive Korrelationen zwischen den Kynurenin-Plasmaspiegeln und Neopterin, einem Pteridin-Derivat, das von aktivierten Makrophagen nach Ausschüttung des Zytokins Interferon- γ produziert wird und einen unspezifischen Marker zellulärer Immunaktivierung darstellt, beschrieben (H. Rickards et al. 1996; Gaynor et al. 1997). Hoekstra und Kollegen stellten bei Tourette-Patienten keine erhöhten Kynureninkonzentrationen, sondern lediglich erhöhte Konzentrationen des Pteridin-Derivats Neopterin fest (Pieter J. Hoekstra et al. 2007). Zwei weitere Studien fanden signifikant verminderte Tryptophan-Plasmaspiegel bei Tourette-Patienten (James F. Leckman et al. 1984; David E. Comings 1990). Dies spricht für einen vermehrten Umsatz des Tryptophans über den Kynurenin-Stoffwechselweg und steht somit im Einklang mit den Befunden der zuvor genannten Studien. Verminderte Tryptophan-Plasmaspiegel bei Tourette-Patienten könnten jedoch auch zu einer verminderten Serotoninsynthese mit Störung der serotonergen Neurotransmission führen. Eine Beteiligung des Neurotransmitters Serotonin an der Pathogenese des Tourette-Syndroms wird in professionellen medizinischen Fachkreisen ebenfalls in Betracht gezogen (Neuner und Schneider 2012). Interessanterweise scheinen Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A eine Umwandlung des Tryptophans in Kynurenine und eine Produktion von Neopterin bewirken zu können. Es konnte gezeigt werden, dass erythrogene Streptokokkentoxine in vitro über eine Stimulation von T-Lymphozyten zur vermehrten Produktion von Interferon- γ die Indolamin 2,3-dioxygenase aktivieren und so zum Abbau von Tryptophan und zu einer Produktion von

Neopterin führen (C. Murr et al. 1997; Christian Murr et al. 2001). Da Kynurenine bzw. deren Metaboliten bei entzündlichen Prozessen vermehrt gebildet werden und eine toxische Wirkung derselben auf Neurone vermutet wird (Heyes et al. 1992), könnten diese Stoffwechselprodukte in der Pathogenese des Tourette-Syndroms ebenso eine Rolle spielen. Insgesamt deuten die Ergebnisse bisheriger Studien zum Tryptophan-Metabolismus bei Tourette-Patienten auf eine Beteiligung immunologischer Prozesse, die möglicherweise durch Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A getriggert werden und in Störungen der serotonergen Neurotransmission oder der toxischen Schädigung von Neuronen münden könnten, in der Pathogenese des Tourette-Syndroms hin.

Wissenschaftlich ist zudem ein Einfluss von Stress auf das Immunsystem belegt (Padgett und Glaser 2003). Dabei scheinen Streptokokkeninfektionen bei den Betroffenen eine Zunahme des Stressniveaus zu bewirken (Lin et al. 2010). Stress wiederum führt zu vermehrter Dopaminfreisetzung im Striatum (Pruessner et al. 2004) sowie zu Alterationen des noradrenergen Systems und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (Pape et al. 2014) und begünstigt auf Dauer eine proinflammatorische Immunlage (Raison und Miller 2003), die die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (BHS) beeinflusst. Die Blut-Hirn-Schranke nimmt eine entscheidende Stellung beim Schutz des zentralen Nervensystems vor autoreaktiven Zellen oder Noxen ein. Sie wird durch das nicht-fenestrierte Endothel der zentralvenösen Kapillaren, die perivaskulären Perizyten und die Astrozytenfortsätze, die sich dem Endothel anlegen, gebildet (Huggenberger et al. 2019, S.180). Ihre Permeabilität kann durch entzündliche Prozesse erhöht werden (Wenzel und Schwaninger 2016). Proinflammatorische Zytokine könnten an diesem Prozess beteiligt sein und eine Zunahme der Permeabilität der BHS fördern. Es ist bekannt, dass erythrogene Streptokokkentoxine als Superantigene eine vermehrte Produktion von Zytokinen wie dem Tumornekrosefaktor- α bewirken können (Müller-Alouf et al. 1994). Leckmann und Kollegen (2005) konnten darüber hinaus erhöhte Werte für Interleukin-12 und den Tumornekrosefaktor- α bei einer Gruppe von Tourette-Patienten messen, die während der Ticexazerbation noch an Konzentration zunahmen. Die Ergebnisse von Leckman und Kollegen sind als weiterer Hinweis für einen Zusammenhang zwischen Streptokokkeninfektionen, die eine Produktion proinflammatorischer Zytokine induzieren, und dem Tourette-Syndrom zu verstehen. Proinflammatorische Zytokine könnten dabei die katecholaminerge Neurotransmission modulieren, den Tryptophanmetabolismus beeinflussen und zu einer Überproduktion potentiell toxischer Tryptophan-Metabolite führen, die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse aktivieren und hierdurch eine abnormale Stressantwort induzieren

sowie über eine Erhöhung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke den Übertritt antineuronaler Antikörper in das zentrale Nervensystem ermöglichen (Martino et al. 2009).

Auch das Gewebshormon Histamin, das eine entscheidende Rolle bei allergischen Reaktionen spielt und zugleich ein wichtiger Neurotransmitter ist, erhöht die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (Rosenberg 1998). Eine mögliche allergische Komponente der Erkrankung wurde von Finegold (1985) sowie von Landau und Kollegen (2012) postuliert, die bei Tourette-Patienten erhöhte IgE-Werte im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen konnten. Unterstützt wird diese Hypothese von einer in Taiwan landesweit durchgeführten Fall-Kontroll-Studie, die eine signifikante Korrelation zwischen Allergien und dem Tourette-Syndrom fand (Chang et al. 2011). Weiterhin wurde in einer Familie mit acht Tourette-Patienten im Rahmen genetischer Analysen eine autosomal-dominant vererbte Mutation des Histidindecaboxylase-Gens, das für die L-Histidindecaboxylase kodiert, identifiziert (Ercan-Sencicek et al. 2010). Die L-Histidindecaboxylase ist ein Enzym, das Histidin in Histamin umwandelt. In seiner Rolle als Neurotransmitter übt Histamin einen regulatorischen Einfluss auf dopaminerge und glutamaterge Neuronen aus, die in der Pathophysiologie des Tourette-Syndroms von Bedeutung sind (Haas, Sergeeva und Selbach 2008). Derzeit stehen die Untersuchungen zu einer allergischen Komponente des Tourette-Syndroms jedoch noch in den Anfängen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es in den letzten Jahren sehr viele Fortschritte und neue Erkenntnisse in der Ursachenforschung des Tourette-Syndroms gegeben hat. Der genaue Mechanismus der Krankheitsentstehung ist allerdings bis heute noch nicht geklärt. Bei genetischer Prädisposition mancher Individuen scheint es durch einen infektiösen „Trigger“ zum Ausbruch der Erkrankung zu kommen. Dabei könnten eine inkomplette Elimination mikrobieller Antigene mit daraus resultierender chronisch-inflammatorischer Immunlage, die zu autoimmunen Reaktionen prädisponiert, oder immunologische Prozesse auf der Basis einer potentiell genetisch festgelegten „Hyperreagibilität des Immunsystems“ bei einer Gruppe von Tourette-Patienten eine entscheidende pathophysiologische Rolle spielen. Im Rahmen eines Molekularen Mimikry's könnte es zur Bildung von Autoantikörpern kommen, die mit Strukturen des zentralen Nervensystems kreuzreagieren. Unsere Studie soll einen Beitrag dazu leisten, mehr Licht in die Pathogenese dieser neuropsychiatrischen Erkrankung zu bringen. Dabei sollte bedacht werden, dass das Tourette-Syndrom ein heterogenes Krankheitsbild darstellt, dem verschiedene pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen könnten.

1.2.6 Therapie

Zur Behandlung des Tourette-Syndroms steht heutzutage eine Vielzahl an Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der Symptome sowie ständigen Fluktuationen der Tic-Symptomatik ist es schwierig, allgemeine Therapieleitlinien für diese Erkrankung aufzustellen. Die Behandlungsempfehlungen für das Tourette-Syndrom sind daher insgesamt sehr uneinheitlich (Roessner et al. 2011). Beachtet werden sollte auch, dass der fluktuierende Verlauf der Erkrankung häufig dazu führt, dass wirkungslose Therapien irrtümlicherweise als effektiv bewertet werden (Roessner et al. 2011).

Nichtmedikamentöse Maßnahmen, die sich in der Behandlung des Tourette-Syndroms bewährt haben, sind Verhaltenstherapien wie das *Habit Reversal Training (HRT)* (Himle et al. 2006; Azrin und A. L. Peterson 1990) und die *Comprehensive Behavioral Intervention for Tics (CBIT)* (Piacentini et al. 2010; Wilhelm et al. 2012). Der Psychoedukation der Patienten, ihrer Familien und ihres sozialen Umfelds kommt außerdem eine besondere Bedeutung zu (Diener 2012).

Eine medikamentöse Therapie der Erkrankung wird vor allem bei mäßigen bis schweren Formen des Tourette-Syndroms angewandt (Hugh Rickards, Andrea E. Cavanna und Worrall 2012). *Antipsychotika*, die hauptsächlich antagonistisch an postsynaptischen Dopamin-D2-Rezeptoren wirken, stellen dabei die Medikamentengruppe der Wahl dar. Es werden typische von atypischen Antipsychotika unterschieden. Für die beiden typischen Antipsychotika Haloperidol und Pimozid konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass sie zu einer deutlichen Reduktion der Tics führen (Ross und Moldofsky 1978; A. K. Shapiro und E. Shapiro 1984; A. K. Shapiro, E. Shapiro und Wayne 1973; A. K. Shapiro und E. Shapiro 1968; Pringsheim und Marras 2009). Allerdings wurden diese beiden Substanzen aufgrund ihres ungünstigen Nebenwirkungsprofils inzwischen überwiegend von den nebenwirkungsärmeren atypischen Antipsychotika abgelöst (Roessner et al. 2011). In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie wird das atypische Antipsychotikum Tiaprid als Mittel der ersten Wahl empfohlen (Deutscher Ärzte-Verlag 2007). Die European Society for the Study of Tourette Syndrome (ESSTS) nennt dagegen Risperidon als Medikament der ersten Wahl (Roessner et al. 2011). Sehr gute klinische Ergebnisse wurden allerdings auch mit dem atypischen Antipsychotikum Aripiprazol erzielt (Bubl, Perlov und van Tebartz Elst 2006; Kawohl et al. 2009; Hounie et al. 2004; Dehning, Riedel und Müller 2005). Die Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der

Neurologie postulieren, dass angesichts „der unzureichenden Studienlage [...] keine Substanz eindeutig als Medikament der ersten Wahl empfohlen werden [kann]“ (Diener 2012). In Deutschland werden derzeit die atypischen Antipsychotika Tiaprid, Sulpirid, Aripiprazol und Risperidon am häufigsten in der Therapie des Tourette-Syndroms eingesetzt. Diese sind allerdings bisher in der Behandlung von Ticstörungen nicht zugelassen und werden daher off-label verordnet. Die medikamentöse Therapie der Ticstörung mit Antipsychotika führt häufig zu einer Tic-Reduktion um etwa 50% (Diener 2012).

Bei der Wahl der medikamentösen Therapie sind außerdem komorbide psychiatrische Erkrankungen, die häufig im Zusammenhang mit dem Tourette-Syndrom auftreten, zu berücksichtigen. Liegen gleichzeitig Tics und Zwangsstörungen vor, stehen die Tics dabei jedoch im Vordergrund, wird die Gabe von Sulpirid empfohlen (Moll und Rothenberger 1999). Alternativ stellt Risperidon bei komorbiden Zwangsstörungen eine gute Wahl dar und kann mit *selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRIs)* kombiniert werden (Roessner et al. 2011). Bei komorbider ADHS können *α 2-Rezeptor-Agonisten* wie beispielsweise Clonidin oder Guanfacin (in Deutschland bisher nicht zugelassen) zum Einsatz kommen, die sowohl zu einer Tic-Reduktion als auch zu einer Besserung der ADHS führen. Alternativ können der *selektive Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer (NARI)* Atomoxetin oder Stimulantien wie Methylphenidat in Kombination mit einem Antipsychotikum verabreicht werden (Shprecher und Kurlan 2009; Roessner et al. 2011). Bei Tourette-Patienten, die zusätzlich unter einer komorbiden Angststörung leiden, kann die Gabe des *Benzodiazepins* Clonazepam zur Besserung beider Symptomatiken beitragen (Gonce und Barbeau 1977; Troung et al. 1988; Shprecher und Kurlan 2009).

Die Vermutung, dass Infektionen in der Genese mancher Formen des Tourette-Syndroms von Bedeutung sein könnten, führte zum Versuch einer *antibiotischen Therapie* der Erkrankung, die sich in verschiedenen Studien als erfolgreich erwies (M. Lynd Murphy und Pichichero 2002; Greenberg, D. L. Murphy und Susan E. Swedo 1998; Riedel et al. 1998). Um weiterhin Tic-Exazerbationen zu vermeiden, wurde für die Subgruppe der Tourette-Patienten, auf die die Kriterien der PANDAS zutreffen, eine antibiotische Langzeit-Prophylaxe mit Penicillin vorgeschlagen (Snider et al. 2005). Eine solche Langzeit-Antibiose wird in medizinischen Fachkreisen jedoch kontrovers diskutiert (Shprecher und Kurlan 2009).

Entzündungshemmende, immunsuppressive und immunmodulatorische Therapieansätze spielen aufgrund der Annahme, dass bei einer Untergruppe der Patienten entzündliche oder autoimmune Prozesse für die Symptomatik mitverantwortlich sind, ebenso eine Rolle. Die

Wirksamkeit einer *entzündungshemmenden Therapie* wurde am Beispiel eines Patienten mit chronischem Tourette-Syndrom, der neben einer antibiotischen Prophylaxe mit dem COX-2-Inhibitor Celecoxib behandelt wurde, beschrieben (Norbert Müller 2004). Kondo und Kabasawa (1978) sowie Matarazzo (1992) zeigten an weiteren Fallbeispielen den potentiellen Nutzen einer *immunsuppressiven Therapie* auf. Immunmodulatorische Verfahren wie die *Plasmapherese* (Perlmutter et al. 1999) oder eine *intravenöse Immunglobulintherapie* (Zykov, Shcherbina und Novikova 2008; Perlmutter et al. 1999; N. Müller et al. 1997) scheinen zumindest für eine Untergruppe von Tourette-Patienten erfolgsversprechend. Ein routinierter Einsatz dieser Verfahren wird derzeit jedoch nicht empfohlen (H. S. Singer 1999; Shprecher und Kurlan 2009).

Lokale Therapieverfahren wie die intramuskuläre Injektion von *Botulinum-Toxin* in gut identifizierbare und von außen gut zugängliche Muskeln, in denen sich das Tic-Geschehen abspielt, kommen zur Behandlung einzelner quälender Tics zum Einsatz. Durch Blockade der Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte der entsprechenden Muskelgruppe kann Botulinum-Toxin eine Reduktion motorischer (Awaad 1999; Aguirregomez et al. 2008) und vokaler Tics (Porta et al. 2004), darunter auch der Koprolalie (Scott, Jankovic und Donovan 1996), oder des sensomotorischen Vorgefühls (Kwak, Hanna und Jankovic 2000) herbeiführen. Die Indikation zu dieser Therapie sollte jedoch streng gestellt werden (Marras et al. 2001).

Therapieerfolge konnten bisher auch durch alternative Behandlungsverfahren wie beispielsweise durch die Einnahme von δ -9-Tetrahydrocannabinol (Kirsten R. Müller-Vahl et al. 2002), der Hauptwirkkomponente der Hanfpflanze, durch die transdermale Applikation von *Nikotin* (Dursun und Reveley 1997) sowie durch die *repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)* (Mantovani et al. 2006) verzeichnet werden. Der Stellenwert dieser alternativen Behandlungsverfahren in der Therapie des Tourette-Syndroms muss in weiteren kontrollierten Studien allerdings noch geprüft werden.

Chirurgische Therapiemaßnahmen sollten beim Tourette-Syndrom nur als Ultima Ratio zur Anwendung kommen. Bei Erwachsenen mit schwerem, therapieresistentem Tourette-Syndrom kann eine *tiefe Hirnstimulation* im medialen Teil des Thalamus, im Globus pallidus internus oder im Nucleus accumbens durchgeführt werden (Schneider und Weber 2016; Dehning et al. 2008). Auch die *Elektrokrampftherapie* ist therapieresistenten, schweren Fällen vorbehalten (Bek, Dilbaz und Bayam 2005).

1.3 Immunologie

1.3.1 Angeborene und erworbene Immunabwehr

Das Immunsystem dient dem Schutz des Organismus vor bakteriellen, viralen und parasitären Krankheitserregern sowie vor einer Vielzahl anderer, von außen eindringender, fremder Substanzen. Eine weitere wichtige Aufgabe neben der Infektabwehr stellt die Elimination von Tumorzellen dar. Klassischerweise wird zwischen angeborener und erworbener bzw. adaptiver Immunabwehr unterschieden. Die angeborene Immunabwehr ist unspezifisch, da ihre Mechanismen gegen Antigene im Allgemeinen wirken, während die erworbene Immunabwehr spezifisch gegen ein bestimmtes Antigen gerichtet ist. Sie ist weiterhin gekennzeichnet durch die Bildung eines immunologischen „Gedächtnisses“ zum Schutz vor einer erneuten Infektion mit demselben Erreger. Sowohl die angeborene als auch die erworbene Immunabwehr werden einerseits durch spezifische Zellen und andererseits durch humorale Faktoren gewährleistet. Zu den spezifischen Zellen der angeborenen Immunabwehr zählen vor allem Monozyten bzw. Makrophagen, Granulozyten, Mastzellen, dendritische Zellen und natürliche Killerzellen. Humorale Faktoren der angeborenen Immunabwehr sind das Komplementsystem, Akute-Phase-Proteine, Interferone, Defensine und Lysozym. Für die erworbene zelluläre Immunabwehr sind verschiedene Populationen der B- und T-Lymphozyten sowie natürliche Killerzellen verantwortlich. B-Lymphozyten können anhand ihrer Antigenrezeptoren von T-Lymphozyten differenziert werden. Die Subpopulationen der Lymphozyten unterscheiden sich durch bestimmte Markerproteine, die sogenannten CD (cluster of differentiation)-Antigene, auf ihrer Zelloberfläche. Die erworbene humorale Immunabwehr wird durch von Plasmazellen gebildete Antikörper vermittelt. Zelluläre und humorale Komponenten spielen dabei sowohl bei der angeborenen als auch bei der erworbenen Immunabwehr ineinander (Ferencík et al. 2006; Rink, Kruse und Haase 2015).

Überwinden Krankheitserreger oder fremde Substanzen die äußere Schutzbarriere der Haut und dringen in den Körper ein, so generiert die angeborene Immunabwehr die erste Immunantwort. Durch das Eindringen der Pathogene in den Körper werden Zellen verletzt und daraufhin lokale Immunzellen aktiviert und vasodilatative Substanzen freigesetzt. Phagozyten, zu denen Granulozyten, Monozyten bzw. Makrophagen und dendritische Zellen zählen, gelangen als Erste an den Ort der Infektion. Granulozyten phagozytieren die Krankheitserreger und zerstören sie durch toxische Substanzen in intrazellulären Vesikeln. Monozyten reifen im Gewebe zu Makrophagen heran. Makrophagen und dendritische Zellen präsentieren nach Phagozytose der Erreger dem adaptiven Immunsystem Bruchstücke der

DNA dieser Erreger auf ihrer Zelloberfläche und locken durch Zytokinproduktion weitere Immunzellen an. Aufgrund ihrer Fähigkeit zur Präsentation von DNA-Sequenzen auf der Zelloberfläche werden sie als antigenpräsentierende Zellen (APC) bezeichnet. Zur Bekämpfung intrazellulärer Parasiten oder von Tumorzellen sowie zur Regulation von Immunantworten sind natürliche Killerzellen (NK-Zellen) wichtig. Sie eliminieren durch zytotoxische Mechanismen kranke Zellen und fördern durch Produktion von Zytokinen wie Interferon- γ die Aktivierung von weiteren Immunzellen (Rink, Kruse und Haase 2015). Mastzellen gehören ebenfalls zur ersten Verteidigungslinie gegen eindringende Pathogene. Ihre Granula enthalten verschiedene Mediatoren wie Heparin, Histamin, Tryptasen, Zytokine, Prostaglandine und Leukotriene, die sie bei Kontakt mit Antigen-Antikörper-Komplexen (s.u.) entleeren. Dadurch bewirken sie lokale Gefäßerweiterungen und eine Steigerung der Kapillarpermeabilität, eine lokale Hemmung der Blutgerinnung, eine Aktivierung des Komplementsystems und die Einwanderung weiterer Immunzellen (Anhäuser et al. 1999).

Die humoralen Faktoren unterstützen die Zellen des angeborenen Immunsystems bei der Bekämpfung von Krankheitserregern. Das Komplementsystem besteht aus im Serum und in der extrazellulären Flüssigkeit vorkommenden nicht aktiven Proteinen, die durch mikrobielle Keime oder Antikörper, die an die Oberfläche von Pathogenen gebunden sind, kaskadenartig aktiviert werden. Ihre Aktivierung führt letztendlich zur Entstehung eines Membranangriffskomplexes, der eine Porenbildung in der Membran der Krankheitserreger und damit deren Lyse bewirkt. Außerdem entstehen bei der Aktivierung der Komplementproteine Spaltprodukte, die durch Anlockung und Aktivierung von weiteren Immunzellen die Abwehrmechanismen verstärken. Bei der sogenannten Akute-Phase-Antwort setzen Immunzellen im infizierten Bereich Botenstoffe frei, die die Synthese von Akute-Phase-Proteinen durch die Leber bewirken. Zu den Akute-Phase-Proteinen gehören eine Vielzahl löslicher Faktoren, darunter beispielsweise das C-reaktive Protein (CRP), Coeruloplasmin und α 1-Antitrypsin, die die Immunantwort ebenfalls unterstützen (Rink, Kruse und Haase 2015). Defensine werden von neutrophilen Granulozyten und Epithelzellen produziert. Sie wirken durch Bildung von ionendurchlässigen Kanälen in Lipiddoppelschichten antibakteriell (Vollmar, Zündorf und Dinger mann 2013). Das Lysozym wird von neutrophilen Granulozyten und Makrophagen gebildet und spaltet das Murein der bakteriellen Zellwand (Groß 2013).

Eine Kooperation zwischen angeborener und erworbener Immunabwehr wird durch eine Gruppe von löslichen Botenstoffen, den Zytokinen, gewährleistet. Zytokine werden vor allem von Makrophagen, dendritischen Zellen, natürlichen Killerzellen und B- und T-Lymphozyten

gebildet. Zu den Zytokinen zählen Interleukine, Interferone, Tumornekrosefaktoren, Wachstumsfaktoren und Chemokine. Sie übernehmen eine Vielzahl an Funktionen, darunter die Regulation der Aktivierung, Differenzierung und des Wachstums von Leukozyten, die Aktivierung von Makrophagen, die Steuerung der Kommunikation zwischen Leukozyten und anderen Zellen und die Stimulierung der Hämatopoese. Sie stellen somit Mediatoren der unspezifischen Immunabwehr und von Entzündungs- und Wachstumsvorgängen dar. Interferone verfügen zusätzlich über eine antivirale Wirkung (Rink, Kruse und Haase 2015; Vollmar, Zündorf und Dingermann 2013).

Gelingt es den zellulären und humoralen Komponenten der angeborenen Immunabwehr nicht, die Erreger vollständig zu vernichten, muss die adaptive Immunabwehr eingreifen, zu der die B- und T-Lymphozyten sowie die von den B-Zellen produzierten Immunglobuline (siehe 1.3.2) gehören. T-Lymphozyten lassen sich funktionell und anhand von Markerproteinen auf der Zelloberfläche grob in zwei Gruppen einteilen: die T-Helferzellen und die zytotoxischen T-Zellen. T-Helferzellen tragen CD4-Moleküle und zytotoxische T-Zellen CD8-Moleküle auf der Zellmembran. Voraussetzung jeder Aktivierung von T-Lymphozyten ist die Präsentation von körperfremden bzw. entarteten Antigenen auf MHC-Molekülen (s.u.) durch antigenpräsentierende Zellen. Zu den antigenpräsentierenden Zellen zählen neben Makrophagen und dendritischen Zellen auch die B-Lymphozyten. T-Lymphozyten besitzen spezielle Rezeptoren (TCR), mit denen sie an das MHC-Molekül und das präsentierte Antigen binden. Sie können dabei Antigene nur in Kombination mit körpereigenen MHC-Molekülen erkennen. Die Klasse des MHC-Moleküls bestimmt dabei, welche Subpopulation der T-Lymphozyten bindet. CD8⁺-T-Zellen erkennen MHC-I-Moleküle, während CD4⁺-T-Zellen auf MHC-II-Moleküle spezialisiert sind (Rink, Kruse und Haase 2015; Vollmar, Zündorf und Dingermann 2013).

MHC-Moleküle (Major Histocompatibility Complex) sind Membranproteine, die essentiell zur Unterscheidung zwischen körperfremden bzw. entarteten und körpereigenen gesunden Zellen sind. Zwei Klassen von MHC-Molekülen sind von Bedeutung. MHC-Klasse-I-Moleküle spielen vor allem bei der Bekämpfung intrazellulärer Erreger eine Rolle, während MHC-Klasse-II-Moleküle zur Elimination extrazellulärer Erreger wichtig sind. Die MHC-Klasse-I-Moleküle befinden sich auf der Zelloberfläche aller kernhaltigen Körperzellen und präsentieren CD8⁺-T-Zellen Peptidfragmente, die im Zytosol der Zellen auftreten. Diese Peptidfragmente können von körpereigenen Proteinen, aber auch von Viren, Bakterien oder Tumorantigenen stammen. So zeigen die MHC-I-Moleküle dem Immunsystem an, ob eine Zelle infiziert bzw. verändert ist (Rink, Kruse und Haase 2015). Ist dies der Fall,

differenzieren sich die CD8⁺-T-Zellen zu antigenspezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten, die die infizierten bzw. veränderten Zellen daraufhin vernichten. MHC-Klasse-II-Moleküle werden dagegen nur auf der Zelloberfläche antigenpräsentierender Zellen exprimiert. Sie präsentieren CD4⁺-T-Zellen Peptidfragmente von Substanzen, die sie aus der extrazellulären Flüssigkeit aufgenommen haben. Dies können Peptidfragmente von abgestorbenen körpereigenen Zellen, von Bakterien, von Viren oder von Tumorzellen sein. Bei Präsentation nicht körpereigener oder entarteter Peptidfragmente werden die CD4⁺-Zellen aktiviert und differenzieren sich zu antigenspezifischen T-Helferzellen (TH0). Diese TH0-Zellen können sich je nach Anwesenheit bestimmter Zytokine zu TH1-Zellen, TH2-Zellen, TH17-Zellen oder regulatorischen T-Zellen (T_{regs}) weiterentwickeln. TH1-Zellen produzieren IFN- γ , IL-2, und TNF- β und sind für die Induktion der zellulären Immunabwehr, die sich insbesondere gegen intrazelluläre Erreger, aber auch gegen Tumore richtet, wichtig. Sie aktivieren Phagozyten, zytotoxische T-Zellen und natürliche Killerzellen, die die infizierten bzw. entarteten Zellen eliminieren. TH2-Zellen sind dagegen für die humorale Immunabwehr und damit für die Abwehr extrazellulär lebender Bakterien und Helminthen sowie die Neutralisation von Toxinen von Bedeutung. Sie produzieren IL-4, IL-5 und IL-13 und aktivieren dadurch B-Lymphozyten, die sich daraufhin zu Plasmazellen differenzieren und Antikörper produzieren (siehe 1.3.2). Auch TH-1-Zellen können B-Lymphozyten aktivieren, allerdings sind es vor allem TH2-Zellen, die diese Funktion übernehmen. TH1- und TH2-Zell-vermittelte Immunreaktionen können sich gegenseitig inhibieren. TH17-Zellen bilden Interleukine, die Granulozyten und Epithelzellen aktivieren und Entzündungsreaktionen unterstützen. Sie sind an der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen beteiligt. Regulatorische T-Zellen sind reife CD4⁺/CD25-positive T-Lymphozyten, die als potente Inhibitoren von B-, CD4⁺- und CD8⁺-Lymphozyten fungieren können. TH1- und TH2-Immunantworten können sie durch Sekretion immunsuppressiver Zytokine (IL-10, TGF- β) und eine Antagonisierung von IL-2 hemmen. T_{regs} spielen ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen (Vollmar, Zündorf und Dingermann 2013; Rink, Kruse und Haase 2015; Oethinger und Hengel 2004; Groß 2013).

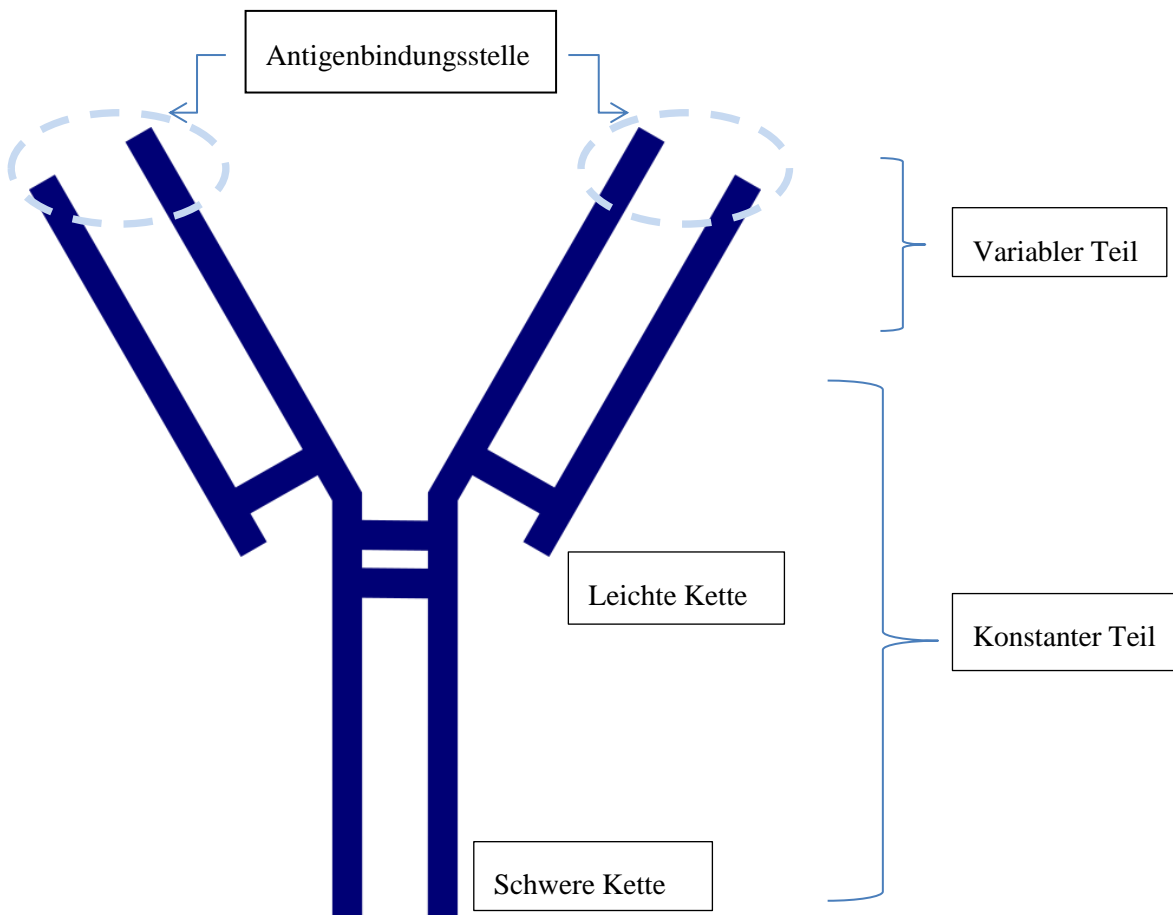
Die Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden bzw. entarteten Strukturen anhand der MHC/-Antigen-Komplexe wird in den zentralen lymphatischen Organen Thymus und Knochenmark erworben. B-Lymphozyten reifen im Knochenmark, T-Lymphozyten im Thymus heran. Dort durchlaufen sie jeweils eine positive und negative Selektion. Nur solche Lymphozyten, die körpereigene Zellen erkennen können bzw. funktionelle Antikörper auf ihrer Oberfläche exprimieren (positive Selektion), jedoch

keine körpereigenen Strukturen angreifen (negative Selektion), werden in den Körper ausgeschwemmt. Diesen Prozess bezeichnet man als „zentrale Toleranz“. Die Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Antigenen ist jedoch nicht vollkommen. Es kann passieren, dass autoreaktive Lymphozyten bei der Kontrolle im Thymus und Knochenmark nicht erfasst werden. Diese können dann in peripheren lymphatischen Geweben ruhiggestellt oder ausgeschaltet werden. Regulatorische T-Zellen sind dabei durch Sekretion von immunsuppressiven Zytokinen für die „periphere Toleranz“ von Bedeutung (Rink, Kruse und Haase 2015; Vollmar, Zündorf und Dinger mann 2013; K. M. Murphy et al. 2009).

Aus einem Teil der antigenspezifischen Lymphozyten werden außerdem Gedächtniszellen, die auch nach erfolgter Immunantwort über Jahrzehnte im Körper bestehen bleiben. Es existieren sowohl B-als auch T-Gedächtniszellen, auf denen die Immunität eines Organismus gegen ein Antigen beruht. Bei erneutem Kontakt mit dem schon bekannten Antigen bleibt die Erkrankung aus oder verläuft in deutlich abgeschwächter Form (Rink, Kruse und Haase 2015; Vollmar, Zündorf und Dinger mann 2013).

1.3.2 Antikörper

Antikörper bzw. Immunglobuline (Ig) sind Glykoproteine und Teil der adaptiven Immunabwehr. Sie werden unter anderem als B-Zell-Rezeptoren (BCR) auf der Zelloberfläche von B-Lymphozyten exprimiert. Bei Kontakt des Organismus mit einem Antigen bindet dieses an die Antigenrezeptoren der B-Lymphozyten und aktiviert diese dadurch. Nach rezeptorvermittelter Endozytose des Antigens präsentieren die B-Lymphozyten Peptidfragmente mit Hilfe von MHC-II-Molekülen auf ihrer Zelloberfläche. Antigenaktivierte T-Helferzellen (TH1- und TH2-Zellen) signalisieren den B-Lymphozyten, welche Art von Antikörpern produziert werden sollen. Diese differenzieren sich daraufhin nach mehrfacher Teilung zu Plasmazellen und sezernieren lösliche Antikörper der gleichen Antigenspezifität. Man unterscheidet dabei fünf Immunglobulinklassen: IgM, IgG, IgA, IgD und IgE. Alle Immunglobuline haben dieselbe Grundstruktur. Sie werden aus zwei identischen schweren (heavy chains) und zwei identischen leichten (light chains) Polypeptidketten gebildet. Durch kovalente Disulfidbrücken sind diese Y-förmig miteinander verknüpft. Jede Kette weist einen konstanten und einen variablen Teil auf. Die variablen Teile der leichten und schweren Ketten bilden die spezifischen Antigenbindungsstellen. Die konstanten Teile der schweren Ketten formen den Stamm des Antikörpers und sind für dessen Funktion wichtig (Rink, Kruse und Haase 2015). Abbildung 1 verdeutlicht die Grundstruktur eines Antikörpers.

Abbildung 1: Schematischer Aufbau eines Antikörpers.

Antikörper der Klasse IgM kommen als Pentamer im Serum oder als monomere Antigenrezeptoren auf der Zelloberfläche von B-Lymphozyten vor und werden beim ersten Kontakt des Organismus mit einem Antigen gebildet. Ihre Hauptfunktion besteht in der primären Immunantwort. Beim zweiten bzw. weiteren Kontakt des Organismus mit dem Antigen kommt es zur Bildung von Antikörpern der Klasse IgG. Diese sind Monomere und vermitteln die sekundäre Immunantwort. IgM und IgG werden gebildet, wenn das Antigen die sekundären lymphatischen Organe über den Blutkreislauf erreicht. Sie sind somit Teil der gesamten systemischen Immunantwort. Tritt das Antigen über die Schleimhautoberfläche in den Organismus ein, kommt es zu einer lokalen Immunantwort mit Bildung von IgA. In den Schleimhautsekreten liegt das IgA als Dimer vor und wird dort als sIgA (sekretorisches IgA) bezeichnet. Im Serum findet sich eine weitere Form des IgAs als Monomer und unterstützt vermutlich die Phagozytose der Erreger. Das monomere IgD ist Bestandteil antigen-erkennender Rezeptoren auf B-Lymphozyten. Antikörper der Klasse IgE dienen der Schleimhautabwehr von Parasiten, spielen heutzutage aber vor allem bei Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp eine entscheidende Rolle (Ferencík et al. 2006).

1.3.3 Antigen-Antikörper-Reaktion

Antikörper binden nichtkovalent und damit reversibel an das zu ihnen passende Antigen. Sie besitzen zwei oder mehr Bindungsstellen und sind somit bi- oder multivalent. Die Bindung an das Antigen erfolgt mit hoher Affinität. Ein Antikörper kann jedoch auch mit unterschiedlichen Antigenen, die ein gemeinsames Epitop (= frei zugängliches Strukturelement auf der Oberfläche der Antigene) besitzen, reagieren. Solche Antikörper, die an mehrere Antigene binden, werden als kreuzreaktiv bezeichnet. Umgekehrt kann ein Antigen von mehreren Antikörpern besetzt sein, da Antigene in der Regel mehrere Epitope aufweisen. In Abhängigkeit von der Art des Antigens können Antikörper dieses durch ihre Bindung zur Präzipitation bringen (lösliche Antigene), agglutinieren (korpuskuläre Antigene), neutralisieren (Toxin-Antigene), für die Phagozytose durch Makrophagen präparieren oder natürlichen Killerzellen bei der Erkennung des Antigens behilflich sein oder die Komplementreaktion einleiten. Bei der Reaktion zwischen Antigen und Antikörper bilden sich sogenannte Immunkomplexe. Liegen gleiche Mengen an Antigen und Antikörper vor oder besteht ein Antikörperüberschuss, so können die entstehenden Immunkomplexe von Makrophagen gut beseitigt werden. Bei Antigenüberschuss bilden sich Immunkomplexe, die nur wenige Antikörpermoleküle tragen. Diese werden nur schlecht abgebaut und können sich im Gewebe ablagern, wodurch es zu schwerwiegenden Entzündungsreaktionen und Gewebeschädigungen kommen kann (Hirsch-Kauffmann, Manfred Schweiger und Michal-Ruth Schweiger 2009; Kaufmann 2014).

1.3.4 Primäre und sekundäre Antikörperantwort

Die Antikörperantwort des Immunsystems kann in vier Phasen unterteilt werden. Nach Konfrontation eines Organismus mit einem Antigen kommt es nach einer Latenzphase von etwa 8 Tagen zu einem exponentiellen Anstieg der Antikörperkonzentration im Blut. Dem Antikörpertiteranstieg folgt eine Plateauphase. Durch Eliminierung der gebildeten Immunkomplexe fällt die Antikörperkonzentration schließlich wieder ab. Diesen Vorgang bezeichnet man als Primärantwort. Sie ist gekennzeichnet durch Antikörper der Klasse IgM (s.o.). Bei erneutem Kontakt mit dem gleichen Antigen ist die Latenzphase deutlich verkürzt, die Antikörperantwort fällt stärker aus und hält länger an. Dabei treten überwiegend Antikörper der Klasse IgG (s.o.) auf und man spricht von einer Sekundärantwort, die auf dem immunologischen Gedächtnis basiert (Kaufmann 2014).

1.3.5 Autoimmunerkrankungen

Im gesunden Organismus besteht ein exaktes Gleichgewicht zwischen dem Erhalt der Immunkompetenz und der Prävention des Auftretens einer Autoimmunerkrankung. Autoreaktive Lymphozyten kommen im Immunsystem stets vor, werden aber nur im Rahmen von Autoimmunerkrankungen durch spezifische Autoantigene aktiviert. Sie richten sich dann gegen körpereigene Strukturen und greifen diese an. Die Toleranz des Immunsystems gegenüber bestimmten Autoantigenen wird folglich durchbrochen. Man unterscheidet organspezifische und systemische Autoimmunerkrankungen (K. M. Murphy et al. 2009).

Die Pathogenese von autoimmunen Geschehen ist durch ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen charakterisiert. Autoimmunerkrankungen treten meist familiär gehäuft auf. Die Immunantwort auf ein bestimmtes Antigen ist immer genetisch bedingt. HLA-Antigene spielen dabei eine entscheidende Rolle. Nahezu alle untersuchten Autoimmunerkrankungen sind mit bestimmten HLA-Phänotypen assoziiert (Vollmar, Zündorf und Dinger mann 2013). HLA (Human Leukocyte Antigen) ist die genetische Bezeichnung für Haupthistokompatibilitätskomplexe auf menschlichen Zellen. Die einzelnen Genloci sind dabei durch alphabetische Großbuchstaben und die Allele durch Zahlen gekennzeichnet. HLA-A bis HLA-C kodieren für MHC-Klasse-I-Moleküle, HLA-D für MHC-Klasse-II-Moleküle (K. M. Murphy et al. 2009; Hirsch-Kauffmann, Manfred Schweiger und Michal-Ruth Schweiger 2009). Weiterhin sind Autoimmunerkrankungen vom Hormonstatus eines Individuums abhängig (Vollmar, Zündorf und Dinger mann 2013).

Während die Disposition für die Entstehung einer Autoimmunerkrankung genetisch bedingt zu sein scheint, hängt der Ausbruch der Erkrankung stark von potentiell schädlichen Umwelteinflüssen ab. Dabei sind vor allem Infektionen mit verschiedenen Erregern von Bedeutung. Manche Krankheitserreger weisen Antigene auf, die körpereigenen Strukturen sehr stark ähneln, doch trotzdem noch „fremd“ genug sind, um eine Immunantwort auszulösen. Dabei kann es passieren, dass sich die gebildeten Immunglobuline und T-Lymphozyten aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten zwischen Erreger- und Autoantigenen auch gegen körpereigene Proteine richten und eine Gewebeschädigung hervorrufen. Dieser Vorgang wird als Molekulares Mimikry bezeichnet (Oethinger und Hengel 2004; Vollmar, Zündorf und Dinger mann 2013). Bei gestörter Blut-Hirn-Schranke können die gebildeten Antikörper auch in das zentrale Nervensystem übertreten. Rosenberg vermutet, dass bei immunologischem Stress, ausgelöst durch mikrobielle Antigene, Substanzen wie Histamin, Leukotriene oder Bradykinin freigesetzt werden, die die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-

Schranke erhöhen. Auf diesem Weg könnten antineuronale Antikörper in das ZNS gelangen und dort mit Hirngewebe reagieren. Dieser Mechanismus spielt möglicherweise in der Pathogenese des Tourette-Syndroms eine wichtige Rolle (Rosenberg 1998). Weiterhin führen Infektionen mit manchen Erregern zu einer antigenunspezifischen polyklonalen Aktivierung von CD4+-T-Lymphozyten (siehe 1.4.1 und 1.4.2). Dabei könnten unter anderem auch autoreaktive T-Lymphozyten aktiviert werden, die im Rahmen der positiven und negativen Selektion nicht eliminiert, sondern nur funktionell inaktiviert wurden (Vollmar, Zündorf und Dinger mann 2013; Oethinger und Hengel 2004). Regulatorische T-Zellen, die für die Aufrechterhaltung der peripheren Toleranz wichtig sind, könnten darüber hinaus beispielsweise durch spezielle Interleukinkonstellationen im Rahmen der Infektion in ihrer Funktion geschwächt werden (Oethinger und Hengel 2004). Manche körpereigenen Antigene sind außerdem im Zellinneren verborgen oder durch Gewebeschranken von der Zirkulation der Immunzellen abgeschirmt. Lymphozyten werden während ihrer Selektion nicht auf diese Strukturen, die normalerweise nicht mit dem Immunsystem in Kontakt kommen, getestet. Infektionen können diese Gewebeschranken bzw. Zellen zerstören, wodurch die bisher versteckten Antigene exponiert werden. Werden diese Antigene durch das Immunsystem angegriffen, kann dies ebenfalls zur Auslösung einer Autoimmunerkrankung führen (Oethinger und Hengel 2004; Vollmar, Zündorf und Dinger mann 2013). Darüber hinaus werden Störungen im Apoptoseverhalten autoreaktiver T-Lymphozyten (Rathmell und Thompson 2002) und eine Induktion von TH1-Zellen bei gleichzeitiger Hemmung von TH2-Zellen als potentielle Mechanismen für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen diskutiert (Liblau, S. M. Singer und McDevitt 1995).

Wichtige Charakteristika von Autoimmunerkrankungen sind neben einer positiven Familienanamnese, einer HLA-Assoziation und der Existenz von Antikörpern gegen bestimmte Zelloberflächenantigene weiterhin die Besserung der klinischen Symptomatik durch eine spezifische immunmodulatorische Therapie sowie die Auslösung von Krankheitssymptomen durch passiven Transfer von Immunglobulinen auf andere Individuen im Tierversuch (Margutti, Delunardo und Ortona 2006).

1.3.6 Cystatin C

Cystatin C ist ein niedermolekulares, körpereigenes Protein aus der Cystatin-Familie, das von nahezu allen kernhaltigen Zellen konstant synthetisiert wird. Es zählt zu den Cysteinprotease-Inhibitoren, die die Aktivität von Cysteinproteasen regulieren. Cysteinproteasen sind proteolytisch wirksame Enzyme, die intrazellulär in Lysosomen vorkommen. Zu ihnen gehören beispielsweise die Kathepsine B, H und L (Reed 2000). Sie sind an einer Vielzahl zellulärer Prozesse beteiligt, darunter unter anderem an der Antigenpräsentation (Honey und Rudensky 2003), der Proteinprozessierung (V. Turk, B. Turk und D. Turk 2001) und der Apoptose von Zellen (Salvesen 2001). Ist das Gleichgewicht zwischen Cysteinproteasen und Cysteinprotease-Inhibitoren gestört, können inflammatorische (Lang, Horler und Baici 2000) und neurodegenerative Prozesse (Felbor et al. 2002) oder eine Tumورprogression (Nomura und Katunuma 2005) begünstigt werden.

Cystatin C wird ubiquitär in allen Geweben exprimiert. Es ist der potenteste extrazelluläre Cysteinproteasen-Inhibitor und kann im Plasma oder aus dem Liquor nachgewiesen werden. Als Marker für die glomeruläre Filtrationsrate spielt es auch in der nephrologischen Diagnostik eine wichtige Rolle (Filler et al. 2005). Veränderungen in der Cystatin C-Expression sind mit einer Vielzahl an neurodegenerativen und inflammatorischen Erkrankungen assoziiert. Bei der Multiplen Sklerose fanden sich beispielsweise reduzierte Cystatin C-Konzentrationen im Liquor. Dadurch scheint die Hemmung der Cysteinproteasen bei dieser Erkrankung beeinträchtigt zu sein und eine Demyelinisierung der Axone könnte hierdurch begünstigt werden (Bollengier 1987). Auch in der Pathogenese der Alzheimer-Erkrankung ist Cystatin C von Bedeutung. In Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass Cystatin C die extrazelluläre Ablagerung von β -Amyloid-Plaques im Gehirn verhindert. Aus diesem Grund wird ihm eine protektive Wirkung hinsichtlich der Entstehung dieser degenerativen Erkrankung zugeschrieben (Mi et al. 2007). Weiterhin konnte nach epileptischen Anfällen sowie zerebralen Ischämien eine verstärkte Cystatin C-Expression beobachtet werden. Es wird angenommen, dass Cystatin C neuroprotektive Funktionen übernimmt bzw. an neuronalen postischämischen Reparaturprozessen beteiligt ist. (Lukasiuk, Pirttilä und Pitkänen 2002; Palm et al. 1995). Bei Krebserkrankungen scheint Cystatin C bei der Tumورprogression von Bedeutung zu sein, wobei höhere Cystatin C-Konzentrationen mit einer schlechteren Prognose einhergehen können (Huh et al. 1999; Kos et al. 2000). Es wurde jedoch auch bereits ein protektiver Effekt des Cystatins C hinsichtlich der Progression von Tumoren beschrieben (Kos und Lah 1998; Cox et al. 1999). Sein Einfluss bezüglich des Fortschreitens einer Krebserkrankung hängt vermutlich stark von der Gewebelokalisation des

Tumors ab (Magister und Kos 2013). Auch in der Pathogenese inflammatorischer Erkrankungen scheint Cystatin C eine Rolle zu spielen. Verschiedene Studien fanden positive Korrelationen zwischen den Serumkonzentrationen von Cystatin C und verschiedenen inflammatorischen Markern, darunter CRP, Interleukin-6 und TNF- α (Luc et al. 2006; Knight et al. 2004). Cystatin C könnte daher einen weiteren Biomarker für inflammatorische Prozesse darstellen (Reed 2000; Knight et al. 2004). Bei einigen Autoimmunerkrankungen konnten außerdem erhöhte Cystatin C-Konzentrationen im Serum festgestellt werden (Brzin et al. 1984).

1.4 Erreger

In diesem Abschnitt sollen die potentiell mit dem Tourette-Syndrom in Zusammenhang stehenden bakteriellen Erreger Streptokokken und Staphylokokken näher betrachtet werden. Allgemein ist zunächst festzuhalten, dass Erreger stets eine gewisse Anzahl an Virulenzfaktoren aufweisen, um den Wirtsorganismus infizieren, schädigen und der Immunabwehr entgehen zu können. Zu den bekannten bakteriellen Virulenzfaktoren zählen Adhäsine, Invasine, Impedine, Aggressine und Moduline. Adhäsine sind Moleküle, die das Anheften der Bakterien an die Zielzelle des Wirtsorganismus ermöglichen. Mit Hilfe von Invasinen dringt das Bakterium in die Zielzelle ein. Impedine schützen das Bakterium vor der Immunabwehr des Wirtsorganismus. Durch die Freisetzung von Aggressinen wird der Wirtsorganismus geschädigt und dem Bakterium die weitere Ausbreitung ermöglicht. Moduline wirken im Sinne des Erregers auf die Entzündungsprozesse ein (Fritsche 2016).

1.4.1 Streptokokken

Streptokokken sind grampositive Bakterien der Gattung *Streptococcus*, die zur Familie der Kokken zählen und sich in Kultur zu Ketten zusammenlagern. Sie sind unbeweglich, fakultativ anaerob und bilden keine Sporen. Nach ihrem Hämolyseverhalten werden sie in α -, β - und γ -hämolisierende Streptokokken eingeteilt. β -hämolisierende Streptokokken sind meist obligat pathogene Krankheitserreger und werden aufgrund antigener Unterschiede ihres C-Polysaccharids nach der Lancefield-Klassifikation weiter unterteilt in die Serogruppen A-H und K-V (Hahn, Miksits und Gattermann 2005). Im Folgenden soll auf β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A, die an der Pathogenese zumindest mancher Formen des Tourette-Syndroms beteiligt zu sein scheinen, näher eingegangen werden.

Streptokokken der Gruppe A weisen verschiedene Virulenzfaktoren auf. Diese sind entweder zellwandständig oder werden von den Bakterien in den Extrazellulärraum sezerniert. Zu den zellwandständigen Virulenzfaktoren zählen neben dem C-Polysaccharid die F- und M-Proteine. Die F-Proteine sind Zelloberflächenproteine, welche die Anheftung der Streptokokken an die Epithelzellen des Rachens ermöglichen. Die M-Proteine wirken antiphagozytär und binden den Serumfaktor H des Properdinsystems, wodurch eine Aktivierung der Komplementkaskade gestört wird. Sie kommen fast ausschließlich bei Streptokokken der Gruppe A vor. Anhand der M-Proteine kann eine Einteilung der GABHS in verschiedene Serotypen erfolgen. Manche A-Streptokokkenstämme verfügen zusätzlich über eine Kapsel aus Hyaluronsäure, die die Bakterien ebenfalls vor Phagozytose schützt. Zu den sezernierten Virulenzfaktoren der A-Streptokokken zählen die Hyaluronidase, die Desoxyribonukleasen, die Streptokinase, die C5a-Peptidase, Streptolysin O und Streptolysin S sowie erythrogene Toxine. Hyaluronidasen sind Enzyme, die interzelluläre Hyaluronsäure spalten. Dadurch wird die Permeabilität des Gewebes erhöht und den Bakterien ihre Ausbreitung erleichtert. Weitere Ausbreitungsfaktoren sind die Desoxyribonukleasen A, B, C und D, die auch als Streptodornasen bezeichnet werden, und die Streptokinase. Die Desoxyribonukleasen vermindern durch Hydrolyse von Nukleinsäuren die Viskosität in Entzündungsexsudaten, die Streptokinase löst Fibrinschichten um die Erreger auf, die im Rahmen der unspezifischen Immunabwehr vom Körper gebildet werden. A-Streptokokken verfügen außerdem über eine C5a-Peptidase, die die Bakterien durch Störung der Komplementkaskade vor Opsonierung und Phagozytose schützt. Streptolysin O und Streptolysin S sind hämolytische Exotoxine. Sie bewirken eine Porenbildung in den cholesterinhaltigen Zellmembranen des Wirtsorganismus und führen so zur Zytolyse von Erythrozyten, aber auch von anderen Körperzellen, insbesondere von Granulozyten. Durch Zerstörung der Granulamembran der Granulozyten treten granuläre Enzyme aus, die eine Autophagie der Granulozyten bewirken. Streptolysin S ist im Gegensatz zu Streptolysin O sauerstoffstabil und wirkt aufgrund seiner geringen Größe nicht als Antigen. Eine Antikörperbildung findet daher nur gegen Streptolysin O statt. Der serologische Nachweis von Antikörpern gegen die Desoxyribonuklease B sowie gegen Streptolysin O dient der Diagnostik von Streptokokken-assoziierten Folgeerkrankungen. Erythrogene Toxine werden von mit lysogenisierten Phagen infizierten A-Streptokokkenstämmen produziert. Sie erzeugen das rote Exanthem und Enanthem bei Scharlach durch Schädigung von Blutkapillaren. Es sind mehrere verschiedene erythrogene Toxine bekannt, die wichtigsten sind das SPE-A, das SPE-B und das SPE-C. Das SPE-A ist ein Superantigen und kann eine polyklonale T-

Zellaktivierung mit massiver Zytokinausschüttung, insbesondere von TNF- α und IL-1, bewirken. Neben dem Scharlachexanthem kann es so auch das Streptokokken-induzierte toxische Schocksyndrom (STSS) hervorrufen. Das SPE-B ist eine sezernierte Protease, die Immunglobuline spaltet. Das SPE-C verfügt wie das SPE-A über antigene Eigenschaften, löst jedoch im Gegensatz zu diesem leichtere Scharlachformen aus (Hahn, Miksits und Gattermann 2005; Fritsche 2016).

Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A zählen zu den häufigsten bakteriellen Infektionen im Kindesalter. Sie werden durch Tröpfchen- oder Schmierinfektion übertragen und können eitrige Lokalinfectionen (Angina tonsillaris, Pharyngitiden, Pyodermien), toxinbedingte Erkrankungen (Scharlach, STSS) und immunpathologisch bedingte Folgeerkrankungen (rheumatisches Fieber, Poststreptokokkenglomerulonephritis, poststreptokokkenreaktive Arthritis, PANDAS) auslösen. Sowohl nach apparenten als auch nach inapparenten GABHS-Infektionen können die Erreger ohne adäquate Therapie noch monatelang im Nasenrachenraum nachgewiesen werden. In einigen Fällen entsteht bei den Betroffenen ein Trägerstatus. 10-20% der Normalbevölkerung sind asymptomatische Träger von A-Streptokokken (Keitzer 2003; Hahn, Miksits und Gattermann 2005; Hof, Dörries und Geginat 2014). Kennzeichnend für eine asymptomatische Trägerschaft sind persistent nachweisbare A-Streptokokken im Rachenabstrich bei fehlender klinischer Symptomatik und in aufeinanderfolgenden serologischen Bestimmungen nicht ansteigende Streptokokken-Antikörpertiter (Dwight R. Johnson et al. 2010). Es wird vermutet, dass Personen mit asymptomatischem Trägerstatus ein sehr geringes Risiko für die Entwicklung von Streptokokken-assoziierten Folgeerkrankungen aufweisen (Shulman et al. 2012).

Gelingt kein direkter Nachweis der Erreger mehr, so sind im Serum von Patienten mit Streptokokken-assoziierten Folgeerkrankungen häufig noch pathologisch erhöhte Titer für Antistreptolysin O zu finden. Dabei sollte allerdings beachtet werden, dass auch etwa 20% der gesunden Bevölkerung erhöhte ASLO-Titer aufweisen (Keitzer 2003). Die ASLO-Titer beginnen etwa eine Woche nach der Infektion anzusteigen und erreichen ihren Maximalwert nach ca. 3-5 Wochen. Ihre Nachweissensitivität und -spezifität liegen bei 72,7% und 93,2%. Eine zusätzliche Bestimmung der Anti-DNase B-Titer bei Patienten mit Streptokokken-assoziierten Folgeerkrankungen steigert die Nachweissensitivität für eine abgelaufene Streptokokkeninfektion auf 95,5%, bewirkt jedoch eine geringfügige Abnahme der Spezifität auf 88,6% (Blyth und P. W. Robertson 2006). Die ASLO-Titer erreichen meist bei ausbleibender Reinfektion nach circa 6-12 Monaten wieder Normwerte (Stollerman et al. 1956), während DNase B-Antikörper länger im Serum persistieren und daher für die Diagnose

einer Chorea minor Sydenham oder einer PANDAS, die mit langer Latenz zu einer GABHS-Infektion auftreten, von Bedeutung sind (Keitzer 2003). Anti-DNase B-Titer steigen etwa 2 Wochen nach der Infektion an und erreichen ihren Maximalwert nach 6-8 Wochen (Blyth und P. W. Robertson 2006). Die Streptokokken-Antikörpertiter sind nicht streng gruppenspezifisch, d.h. sie können auch nach Infektionen mit Streptokokken der Gruppen C oder G, die beispielsweise ebenfalls Streptolysin O produzieren, erhöht sein und zu einer Verwechslung mit A-Streptokokkeninfektionen führen (Keitzer 2003; Hahn, Miksits und Gatermann 2005).

1.4.2 Staphylokokken

Staphylokokken sind grampositive, rundliche, in Haufen, Tetraden oder Paaren angeordnete, unbewegliche, fakultativ anaerobe, nicht sporenbildende Bakterien, die die Haut und Schleimhäute vieler Menschen besiedeln. Sie sind potentiell pathogen und werden daher auch als Kolonisationskeim bezeichnet. Bei geschwächtem Immunsystem können sie verschiedene Krankheiten wie Haut- und Weichteilinfektionen, Pneumonien, Endokarditiden, Sepsis oder in schweren Fällen ein toxisches Schocksyndrom hervorrufen. Ihre Unterteilung in koagulasenegative und koagulasepositive Staphylokokken ist von medizinischer Relevanz, da sich die von der jeweiligen Gruppe hervorgerufenen Krankheitsbilder hinsichtlich Pathogenese, Symptomatik, Diagnostik und Therapie unterscheiden (Fritsche 2016; Gatermann 2012). Im Folgenden sollen die koagulasepositiven Staphylokokken, zu denen hauptsächlich der Erreger *Staphylococcus aureus* zählt, beschrieben werden.

Koagulasepositive Staphylokokken unterscheiden sich von den weniger pathogenen koagulasenegativen Staphylokokken durch eine Reihe von Virulenzfaktoren, die zellwandständig sind oder durch die Bakterien sezerniert werden. Mit Hilfe des fibronektinbindenden Proteins bindet *Staphylococcus aureus* an das Glykoprotein Fibronektin in der extrazellulären Matrix des Wirtsorganismus. Durch verschiedene Enzyme wie Hyaluronidasen, DNasen, Phospholipasen, Lipasen und Kollagenasen, die umliegendes Bindegewebe zerstören, dringen die Bakterien in den Wirtsorganismus ein. Das extrazelluläre Enzym Koagulase und das an die Zelloberfläche gebundene Enzym Clumping-Faktor bewirken eine Ausfällung von Fibrin. Auf diese Weise entsteht ein schützender Fibrinwall um die Bakterien, den vom Wirt gebildete Antikörper nicht durchdringen können. Die Entstehung von Abszessen wird hierdurch begünstigt. Nach entsprechender Vermehrung der Bakterien können selbst erzeugte Fibrinerginnsel bzw. der Fibrinschutzwall zu einem späteren Zeitpunkt durch das Enzym Staphylokinase wieder aufgelöst werden. Dies ermöglicht eine weitere

Verbreitung der Staphylokokken im Gewebe. Das Enzym Staphylokinase neutralisiert außerdem die antimikrobielle Wirkung von Defensinen. Vor der Immunabwehr des Wirtsorganismus schützen sich koagulasepositive Staphylokokken zudem durch eine Polysaccharidkapsel, Protein A, interzelluläres Adhäsion und das extrazelluläre Adhäsionsprotein. Bei der Polysaccharidkapsel handelt es sich um eine Schleimkapsel, die die Bakterien vor Phagozytose schützt. Das Protein A in der Zellwand der Staphylokokken bindet Immunglobuline mit deren Fc-Fragment („verkehrte“ Bindung) und umgibt sich mit ihnen. Das Fc-Fragment steht damit nicht mehr als Opsonin für Makrophagen zur Verfügung und das Bakterium wird von diesen nicht mehr erkannt. Auf diesem Weg entgeht es ebenso der Phagozytose. Als interzelluläres Adhäsion werden Schleimsubstanzen bezeichnet, die von fast allen Staphylokokkenstämmen produziert werden und als Grundlage für die Biofilmbildung dienen. Das extrazelluläre Adhäsionsprotein bindet an ICAM-1-Rezeptoren von Endothelzellen und behindert dadurch die Bindung von Leukozyten. Zu den von Staphylokokken sezernierten Aggressinen, die den Wirtsorganismus schädigen, zählen verschiedene Toxine wie die Hämolysine, das Leukozidin, Exfoliatintoxine, Enterotoxine und das „Toxic-Shock-Syndrome-Toxin“ (TSST). Koagulasepositive Staphylokokken produzieren vier membranschädigende Hämolysine, das α -, β -, γ - und δ -Hämolysin, die die Auflösung von Erythrozyten und anderen Körperzellen bewirken. Staphylokokken, die den Prophagen Φ -PVL beherbergen, produzieren das Exotoxin Leukozidin. Leukozidin zerstört Makrophagen und Granulozyten, indem es eine Porenbildung in deren Zellmembran bewirkt. Es schädigt somit die unspezifische zelluläre Immunabwehr. Bei den Exfoliatintoxinen wird zwischen Exfoliatin A und Exfoliatin B differenziert. Es handelt sich um seltene epidermolytische Toxine, die durch Spaltung eines Cadherinproteins zu einer Blasenbildung der Haut führen und das *Staphylococcal Scalded Skin Syndrome* hervorrufen. Enterotoxine werden nur von wenigen Staphylokokkenstämmen gebildet und wirken als Superantigene. Sie spielen bei Lebensmittelvergiftungen eine wichtige Rolle, da sie hitzestabil sind. Das „Toxic-Shock-Syndrome-Toxin 1“ ist ebenfalls ein Superantigen, das eine polyklonale CD4+-T-Zell-Aktivierung mit unkontrollierter Freisetzung der Zytokine TNF- α und IL-2 bewirkt. Dies führt zum Krankheitsbild des *toxischen Schocksyndroms* (Hof, Dörries und Geginat 2014; Fritsche 2016; Gattermann 2012).

Der Erreger *Staphylococcus aureus* ist bei etwa 30% der gesunden Normalbevölkerung immer und bei etwa 30% der gesunden Normalbevölkerung passager auf der Haut und den Schleimhäuten, insbesondere im Bereich des Nasenvorhofs, des Rachens, der Achseln und der Rima ani, zu finden. Die Übertragung erfolgt meist durch Schmierinfektion. Besondere

klinische Bedeutung haben koagulasepositive Staphylokokken aufgrund ihrer Fähigkeit, Multiresistenzen gegen Antibiotika zu entwickeln. Als MRSA bezeichnet man methicillinresistente *Staphylococcus aureus*-Stämme, die gegen alle β -Laktam-Antibiotika und häufig noch gegen viele andere Antibiotika resistent sind, sodass man auch von multiresistenten *Staphylococcus aureus*-Stämmen spricht. Der Nachweis von Staphylokokken sollte immer kulturell erfolgen (Hof, Dörries und Geginat 2014; Gattermann 2012). Serologisch können zum Nachweis einer Staphylokokkeninfektion die Antistaphylolysin-Titer bestimmt werden. Diese steigen etwa 2-3 Wochen nach einer Staphylokokkeninfektion an und normalisieren sich nach ca. 6 Monaten wieder. Dabei ist die Titerhöhe von der Art des Infektes abhängig. Bei leichten Infektionen der Haut oder Schleimhäute steigen die Antistaphylolysin-Titer nur geringfügig an, während sie bei tiefergreifenden Entzündungen oder einer Sepsis stark erhöht sein können. Weiterhin sind bei 20-40% der Patienten mit Autoimmunerkrankungen positive (= pathologisch erhöhte) Antistaphylolysin-Titer zu finden (Bruhn et al. 2011).

1.5 Ezrin

Ezrin ist ein Protein, das zur ERM (Ezrin-Radixin-Moesin)-Familie zählt. ERM-Proteine können in einer aktiven und einer inaktiven Konformation vorliegen. In ihrer aktiven, erweiterten Konformation verbinden sie durch Bindung mit ihrem N-Terminus an ubiquitäre Membranproteine wie CD43, CD44, ICAM-1 oder ICAM-2 und durch Bindung mit ihrem C-Terminus an Actinfilamente die Zellmembran mit dem Zytoskelett (Algrain et al. 1993; Tsukita 1994; Vaheri et al. 1997; Yonemura 1998; Heiska et al. 1998). In der inaktiven, gefalteten Konformation werden die N- und C-Termini durch intramolekulare Kräfte zusammengehalten. Durch verschiedene extrazelluläre Signale wie beispielsweise Wachstumsfaktoren kann die inaktive Konformation durch Phosphorylierung oder Bindung von PIP₂ (Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat) in die aktive übergehen (Alberts et al. 2011). Die ERM-Proteine sind auf diese Weise an strukturierenden und regulatorischen Prozessen beteiligt, die für Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen eine Rolle spielen.

Das Protein Ezrin übernimmt Funktionen in den Bereichen Zelladhäsion, Zellwachstum und Zellkommunikation (Bretscher, Edwards und Fehon 2002). Es wird unter anderem von Keratinozyten (Besgen et al. 2010), den Microvilli des Darms (Berryman, Franck und Bretscher 1993), dem retinalen Pigment-, dem Ziliar- und dem vorderen Irisepithel des Auges

(Kivelä et al. 2000) sowie im menschlichen Gehirn exprimiert (Grönholm et al. 2005). Johnson und Kollegen fanden eine reichliche Expression des Proteins Ezrin in der germinalen Matrix sowie in migrierenden radiären Glia- und neuronalen Vorläuferzellen während der Entwicklung der Großhirnrinde (M. W. Johnson, Miyata und Vinters 2002). Die Expression des Proteins Ezrin in Neuronen scheint stark altersabhängig zu sein, mit hoher Expression in der frühen Entwicklungsphase. In den Neuronen der Großhirnrinde und des Hippocampus scheint Ezrin in der späten embryonalen und frühen postnatalen Entwicklung am stärksten exprimiert zu werden (Paglini et al. 1998). Es wirkt am Neuronenwachstum sowie der neuronalen Differenzierung mit (Goslin et al. 1989). Seine Expression in Neuronen der Großhirnrinde und des Hippocampus nimmt bis ins Erwachsenenalter kontinuierlich und signifikant ab (Paglini et al. 1998). Im gesunden erwachsenen Gehirn findet man das Protein in Neuronen des Hirnstamms und vor allem in Astrozyten des frontalen Kortex, des Thalamus, des Hippocampus, des parahippocampalen Kortex, der Amygdala, der Insula und des Corpus callosum (Grönholm et al. 2005). In Astrozyten ist das Protein Ezrin maßgebend für das Auswachsen und die Bewegung der Astrozytenfortsätze und damit auch für die korrekte Signalübertragung zwischen Nervenzellen (Lavialle et al. 2011).

Thuillier und Kollegen vermuten weiterhin, dass Ezrin auch an immunologischen Prozessen wie beispielsweise an einer Stimulierung von T-Lymphozyten beteiligt sein könnte (Thuillier et al. 1994). Verschiedene Studien haben bereits gezeigt, dass ein Verlust des Proteins Ezrin in T-Lymphozyten zu einer verminderten Interleukin-2-Produktion führt, woraus wiederum eine verminderte Aktivierung der T-Lymphozyten resultiert (Roumier et al. 2001; Shaffer et al. 2009). Im Gegensatz hierzu fand sich in der Studie von Pore und Kollegen in Ezrin-depletierten Mäusen eine erhöhte Proliferation von B-Lymphozyten, eine vermehrte Differenzierung von B-Lymphozyten in Antikörper-sezernierende Plasmazellen und eine verstärkte Antikörperproduktion. In diesen Mäusen zeigte sich zudem eine doppelt so hohe Expression von MHC-Klasse-II-Molekülen auf der Zelloberfläche der B-Lymphozyten sowie eine eventuell hierauf zurückzuführende vermehrte Aktivierung von T-Lymphozyten. Das Protein Ezrin scheint somit in der Lage zu sein, MHC-Klasse-II-Moleküle auf der Zelloberfläche von B-Lymphozyten zu regulieren sowie die Stärke der B- und T-Zell-Aktivierung und somit das Ausmaß der humoralen Immunantwort zu modulieren. Auch die T- und B-Zell-Interaktionen in der germinalen Matrix könnten so durch Ezrin reguliert werden (Pore et al. 2013).

Zusätzlich spielt das Protein Ezrin über seine direkte Bindung an den Fas-Rezeptor auch bei der Apoptose eine Rolle (Lozupone et al. 2004). In T-Lymphozyten kommt es durch die

Bindung des Fas-Liganden an den Fas-Rezeptor zur Auslösung eines Apoptoseprogramms (AICD, activation-induced cell death), das den Zelltod bewirkt. Hierdurch können beispielsweise autoreaktive T-Lymphozyten in der Peripherie bekämpft werden. Ezrin scheint dabei das Ausmaß des Zelltods zu begrenzen und nimmt somit auch hier eine regulierende Funktion ein. Seine Hemmung führt zu einer Steigerung des Fas-vermittelten Zelltods (Kuo et al. 2010).

Auch in der Tumorbilogie ist das Protein Ezrin von Bedeutung. Eine verstärkte Ezrin-Expression der Zellen geht mit einem erhöhten Risiko der Tumorentstehung, einem höheren Metastasierungspotential und schlechterer Prognose bei malignen Tumorerkrankungen einher (Tynninen et al. 2004; Khanna et al. 2004; Bruce et al. 2007; Akisawa et al. 1999; Elzagheid et al. 2008; Weng et al. 2005; Ilmonen et al. 2005; Mäkitie et al. 2001). Ezrin reguliert darüber hinaus die ICAM-2 abhängige Erkennung und das Abtöten der Tumorzellen durch natürliche Killerzellen, da natürliche Killerzellen maligne entartete Zellen vermutlich durch Ezrin-regulierte Verteilung der Zelladhäsionsmoleküle von gesunden unterscheiden können (Helander et al. 1996).

Aufgrund der Beteiligung des Proteins Ezrin an immunologischen Prozessen und insbesondere aufgrund seiner Eigenschaft als potentiell Autoantigen im Rahmen von Streptokokken-induzierten Erkrankungen, wie dies bereits für die Psoriasis gezeigt werden konnte (siehe 2, S.49), ist dieses Protein für diese Studie von besonderem Interesse. Sequenzalignements ergaben dabei homologe Peptide aus bis zu sieben Aminosäuren zwischen dem Protein Ezrin und M-Proteinen, dem Ig-Fc-bindenden Protein, dem Exotoxin G-Vorläufer-Protein und anderen Proteinen von Streptokokken der Gruppe A (Besgen et al. 2010). Auch im Rahmen weiterer, nicht-Streptokokken-getriggelter Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis wurde das Protein Ezrin bereits als potentiell Autoantigen beschrieben (Wagatsuma et al. 1996).

2 Zielsetzung

Das Gilles-de-la-Tourette-Syndrom ist in seiner Ätiologie noch immer ungeklärt. Man geht von einer multifaktoriellen Genese der Erkrankung aus, an der sowohl genetische Faktoren als auch Umwelteinflüsse beteiligt sind (Price et al. 1985; Hyde et al. 1992). Da Tourette-Patienten gehäuft an Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A in der Kindheit erkranken (Mell, Robert L. Davis und Owens 2005; Leslie et al. 2008) und diese bei entsprechender genetischer Prädisposition Tics auslösen und exazerbieren können (Susan E. Swedo et al. 1998; Allen, Leonard und Susan E. Swedo 1995), scheinen GABHS-Infektionen eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Tourette-Syndroms zu spielen. Auf der Basis einer eventuell genetisch festgelegten Suszeptibilität für diese Erreger sowie einer potentiell genetisch bedingten „Hyperreagibilität“ des Immunsystems könnte es im Rahmen von solchen Infekten bei Tourette-Patienten zu einer verstärkten Immunantwort mit vermehrter Antikörperbildung gegen die infektauslösenden Erreger kommen. Es wird vermutet, dass Antikörper gegen Streptokokkenproteine die Blut-Hirn-Schranke passieren und aufgrund struktureller Ähnlichkeiten mit bestimmten Proteinen des zentralen Nervensystems kreuzreagieren (Norbert Müller et al. 2001). Als potentiell Autoantigen dieses Molekularen Mimikry's ist das Protein Ezrin aufgrund seiner Mitwirkung bei Neuronenwachstum und –kommunikation und seiner hohen Expression in Neuronen in der frühen Entwicklungsphase von besonderem Interesse. Im gesunden erwachsenen Gehirn wird Ezrin überwiegend in Astrozyten exprimiert (Grönholm et al. 2005). Eine Aufgabe der Astrozyten besteht in der Modulation und Koordination der synaptischen Aktivität (Haydon 2001; Fellin, Pascual und Haydon 2006). Auch hierbei könnte Ezrin theoretisch von Bedeutung sein. Des Weiteren wurde bereits in einer Studie gezeigt, dass Ezrin im menschlichen Körper als potentielles Autoantigen im Rahmen von Streptokokken-induzierten Autoimmunerkrankungen fungieren kann. Besgen und Kollegen stellten einen Zusammenhang zwischen dem Protein Ezrin und der Psoriasis, einer T-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankung, die häufig durch Streptokokkeninfekte getriggert auftritt, her. Dabei konnten in Keratinozyten von mit Streptokokken-immunisierten Kaninchen sowie in Seren von Psoriasis-Patienten Antikörper gegen das Protein Ezrin nachgewiesen werden. Eine in-vitro-Stimulation von mononukleären Zellen des peripheren Blutes mit Ezrin führte außerdem zu einer gesteigerten T-Zellaktivierung von überwiegend CD8+-T-Zellen (Besgen et al. 2010).

Bisher gibt es unseres Wissens nach noch keine Untersuchungen zum Protein Ezrin bei Tourette-Patienten. Da das Tourette-Syndrom zumindest bei einer Untergruppe von Patienten durch Streptokokkeninfekte getriggert zu werden scheint, Ezrin im menschlichen Gehirn in der frühen Entwicklungsphase stark exprimiert wird und es aufgrund seiner Eigenschaft als potentiell Autoantigen bei Streptokokken-induzierten Autoimmunerkrankungen als „Target“ für ein Molekulares Mimikry in Frage kommt, hat diese Studie zum Ziel, die Bedeutung von Ezrin als potentiell Autoantigen in Bezug auf die Symptomatik, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten des Tourette-Syndroms zu untersuchen.

Auch wenn Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A vermutlich das wichtigste infektiöse Pathogen in der Genese des Tourette-Syndroms darstellen, so gibt es doch Hinweise, dass auch andere bakterielle und virale Infektionen bei der Krankheitsentstehung eine Rolle spielen könnten (Budman, Kerjakovic und Bruun 1997; Riedel et al. 1998; Dale, Andrew J. Church und Heyman 2003; Norbert Müller et al. 2004). Neben Streptokokken sind Staphylokokken häufig vorkommende Erreger, die bisher im Zusammenhang mit dem Tourette-Syndrom kaum untersucht sind. In unserer Studie soll daher weiterhin ein potentieller Einfluss von Staphylokokkeninfektionen auf das Immungeschehen bei Tourette-Patienten geprüft werden.

Sollten autoimmune Prozesse bei einer Untergruppe von Patienten mit Tourette-Syndrom von Bedeutung sein, so wären potentielle Marker für Autoimmunerkrankungen wie das Cystatin C von Interesse. Aus diesem Grund wurde das Protein Cystatin C in unserer Studie ebenfalls bestimmt.

Bisherige Studien liefern weiterhin Hinweise, dass komorbide psychiatrische Erkrankungen zu einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung führen (Zhu et al. 2006). Auch der Faktor „Stress“ scheint mit dem Ausprägungsgrad der Ticstörung assoziiert zu sein (Bornstein, Stefl und Hammond 1990; Eapen et al. 2004). Eine stärker ausgeprägte Ticstörung geht wiederum mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität einher (Elstner et al. 2001; Eddy et al. 2011). In unserer Studie soll überprüft werden, inwieweit sich diese Ergebnisse replizieren und bestätigen lassen.

Ausgehend von den theoretischen Überlegungen und den empirischen Belegen wurden somit folgende Hypothesen im Rahmen dieser Studie generiert:

1. Komorbide Symptome (gemessen anhand des M.I.N.I, der Y-BOCS, der HAM-D und des BDI) gehen mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung (gemessen anhand der YGTSS) bei Tourette-Patienten einher.
2. Stress (gemessen anhand der PSS-14) korreliert mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung (gemessen anhand der YGTSS) bei Tourette-Patienten.
3. Eine stärkere Ausprägung der Ticstörung (gemessen anhand der YGTSS) geht mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität (gemessen anhand der GTS-QoL) der Tourette-Patienten einher.
4. Bei Tourette-Patienten sind höhere Cystatin C-Werte zu erwarten als bei gesunden Probanden.
5. Tourette-Patienten weisen häufiger als gesunde Probanden positive Rachenabstriche, insbesondere für Streptokokken, auf.
6. Tourette-Patienten weisen häufiger positive Antistaphylolysin- α -Titer auf als gesunde Probanden.
7. Bei Tourette-Patienten lassen sich höhere bzw. häufiger positive Streptokokken-Antikörpertiter nachweisen als bei gesunden Probanden.
8. Höhere Streptokokken-Antikörpertiter gehen mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten (gemessen anhand der YGTSS) einher.
9. Tourette-Patienten weisen höhere bzw. häufiger positive Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin auf als gesunde Probanden.
10. Höhere Ezrin-Antikörpertiter gehen mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten (gemessen anhand der YGTSS) einher.

Zur Prüfung dieser Hypothesen wurden zunächst bei 52 Tourette-Patienten und 52 alters- und geschlechtsgematchten gesunden Kontrollprobanden Rachenabstriche durchgeführt und die Antikörpertiter gegen die bekannten Streptokokkenantigene Streptolysin O und DNase B bestimmt. Anschließend wurden die Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin ermittelt. Zur Untersuchung eines möglichen Einflusses von Staphylokokkeninfektionen auf das Immungeschehen wurden weiterhin Antikörper gegen das Staphylokokkenantigen Staphylolysin- α erfasst. Aufgrund seiner Rolle als potentieller Marker für Autoimmunerkrankungen wurde das Protein Cystatin C ebenfalls bestimmt. Um akut erhöhte

Antikörpertiter von chronisch erhöhten zu unterscheiden, fand eine zweite Studienvisite im Abstand von drei Monaten statt. Die Auswahl der zu überprüfenden Parameter erfolgte auf der Basis bereits veröffentlichter Daten zum Tourette-Syndrom sowie zu Streptokokken-induzierten Autoimmunerkrankungen. Durch eine Anamnese und die Anwendung von Fragebögen (siehe 3.2) sollten die Diagnose Gilles-de-la-Tourette-Syndrom nach ICD-10 ergänzend bestätigt, Schweregrade der Erkrankung, Komorbiditäten und die subjektive Stressbelastung der Probanden bestimmt sowie Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden.

3 Material und Methoden

Im folgenden Abschnitt sollen das methodische Vorgehen der vorliegenden Arbeit und die hierfür verwendeten Materialien genauer erläutert werden. Dazu werden das Studienkollektiv, der Ablauf der Studie sowie die verwendeten Messinstrumente und Messmethoden beschrieben. Weiterhin wird ein Überblick über die statistischen Analysen des Ergebnisteils gegeben.

3.1 Studienkollektiv

Von Juli 2014 bis Februar 2016 wurden 52 weibliche und männliche Tourette-Patienten und 52 alters- und geschlechtsgematchte gesunde Probanden als Kontrollgruppe für die Studie rekrutiert. Tourette-Patienten konnten überwiegend aus der Spezialambulanz für Tic- und Bewegungsstörungen, aber auch aus dem stationären Bereich der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München für die Studie gewonnen werden. Darüber hinaus wurden einige Patienten aus dem „Pool“ an Tourette-Patienten der Klinik telefonisch kontaktiert und nach informiertem Einverständnis in die Studie eingeschlossen. Die Erkrankung war dabei in allen Fällen bereits bekannt. Die Rekrutierung der gesunden Kontrollgruppe erfolgte durch öffentliche Aushänge, Anzeigen im Internet sowie durch Mundpropaganda. Patienten wurden für Ihre Teilnahme an der Studie nicht honoriert. Gesunde Kontrollprobanden erhielten eine Aufwandsentschädigung von 30 Euro. Vor der Aufnahme in die Studie wurden Patienten und gesunde Probanden über die Ziele der Studie, den Ablauf und die Risiken aufgeklärt und unterzeichneten eine Einverständniserklärung. Die Aufklärung von Minderjährigen erfolgte im Beisein einer Bezugsperson, deren Zustimmung zur Teilnahme an der Studie eingeholt wurde. Zum besseren Verständnis erhielten Minderjährige einen speziell für Kinder angefertigten Informationsbogen (siehe Anhang IX). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät überprüft und genehmigt.

Voraussetzungen für den Einschluss in die Studie als Patient waren die Diagnose Gilles-de-la-Tourette-Syndrom nach ICD 10 (F95.2), ein Alter von ≤ 65 Jahren sowie die freiwillige Teilnahme. Die gesunden Probanden wurden hinsichtlich ihres Alters und Geschlechts so ausgewählt, dass sie diesbezüglich zu den untersuchten Tourette-Patienten jeweils mit einer Toleranz von ± 1 Jahr übereinstimmende Paare bildeten. Ausschlusskriterien sowohl für

Tourette-Patienten als auch für gesunde Probanden waren das Vorhandensein von im Vordergrund stehenden psychiatrischen Komorbiditäten bzw. Erkrankungen und akuter Suizidalität, schwere körperliche Erkrankungen, ein chronischer oder akuter Infekt innerhalb des letzten Monats, die regelmäßige Einnahme entzündungshemmender Medikamente, die Einnahme von Antibiotika sowie eine bestehende Schwangerschaft oder Stillzeit.

3.2 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie zur Untersuchung eines hyperreagiblen Immunsystems bei Tourette-Patienten. Die Daten dieser Studie wurden von vier verschiedenen Versuchsleitern erhoben. Bei allen Studienteilnehmern waren zwei Studienvisiten im Abstand von drei Monaten geplant. Die Aufnahme- und Nachuntersuchung eines Studienteilnehmers wurden dabei in den meisten Fällen vom selben Versuchsleiter durchgeführt. Bei Unklarheiten wurden Lücken fremdanamnestisch oder durch Zuhilfenahme alter Akten geschlossen. Fachbegriffe wurden den Probanden erklärt und Beispiele gegeben. Kinder nahmen nur in Begleitung einer erwachsenen Bezugsperson an der Studie teil.

Beim ersten Termin, der Aufnahmeuntersuchung bzw. Baseline-Untersuchung, erfolgte eine ausführliche Anamnese bezüglich Vorerkrankungen, Erkrankungen in der Familie, Medikamenten, Allergien, Lebensgewohnheiten und bei Tourette-Patienten zusätzlich eine Ticanamnese (siehe Anamnesebogen im Anhang VIII). Der Schweregrad der Ticstörung wurde anhand des Fragebogens YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale) beurteilt. Das Auftreten von Achse-I-Diagnosen konnte bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden mit dem M.I.N.I. (Mini International Neuropsychiatric Interview) überprüft werden. Häufige Komorbiditäten des Tourette-Syndroms wurden mit den Fragebögen Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) für Zwangserkrankungen sowie HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale) und BDI (Beck Depression Inventory) für Depressionen erfasst. Zur Dokumentation der Stressbelastung in beiden Gruppen wurde die PSS-14 (Cohen's Perceived Stress Scale-14) und zur Dokumentation der Lebensqualität von Tourette-Patienten die GTS-QoL (Gilles-de-la-Tourette-Syndrome Quality of Life Scale) eingesetzt. Aufgrund mangelnder Evidenz zu Validität und Reliabilität wurde bei Minderjährigen < 16 Jahren von einer Bearbeitung der Fragebögen HAM-D, BDI und PSS-14 abgesehen.

Zusätzlich zur Anamnese und der Bearbeitung der Fragebögen wurden an allen Probanden serologische Untersuchungen und Rachenabstriche durchgeführt. Die Blutproben und Rachenabstriche wurden in das Labor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und

Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München transportiert. Aus dem Serum wurden die Parameter Antistreptolysin O, Anti-DNase B, Antistaphylolysin- α , Cystatin C und Antikörper gegen das Protein Ezrin bestimmt. Die Rachenabstriche wurden auf Streptokokken und weitere Bakterien untersucht. Die Aufnahmeuntersuchung dauerte pro Patient circa zwei Stunden. Da mit gesunden Probanden insgesamt weniger Fragebögen bearbeitet wurden, lag hier der Zeitaufwand bei circa einer Stunde.

Beim zweiten Termin, der Nachuntersuchung bzw. Follow-up-Untersuchung, wurden erneut die Fragebögen YGTSS, Y-BOCS, HAM-D, BDI, PSS-14 und die GTS-QoL bearbeitet. Es wurden ebenfalls Blutproben entnommen und Rachenabstriche durchgeführt, die auf dieselben Parameter wie beim ersten Termin getestet wurden. Die Nachuntersuchung diente als Kontrolluntersuchung, um akut erhöhte von chronisch erhöhten Streptokokken-Antikörpertitern unterscheiden zu können. Der Zeitaufwand der Nachuntersuchung betrug bei Patienten circa eine Stunde und bei gesunden Probanden circa eine halbe Stunde.

Tabelle 3: Übersicht über die eingesetzten Fragebögen.

	Aufnahmeuntersuchung				Nachuntersuchung			
	Schwere- grad	Komor- biditäten	Stress	Lebens- qualität	Schwere- grad	Komor- biditäten	Stress	Lebens- qualität
Tourette- Patienten	YGTSS	M.I.N.I Y-BOCS HAM-D BDI	PSS-14	GTS-QoL	YGTSS	Y-BOCS HAM-D BDI	PSS-14	GTS-QoL
Gesunde Probanden	-	M.I.N.I BDI	PSS-14	-	-	BDI	PSS-14	-

3.2.1 Fragebögen

Mini International Neuropsychiatric Interview/ M.I.N.I.

Das *Mini International Neuropsychiatric Interview* (Lecrubier et al. 1997) stellt ein verkürztes, vollstrukturiertes psychiatrisches Interview mit 17 Modulen auf der Basis der DSM-IV und ICD 10 dar und wird zur Erfassung von Achse-I-Diagnosen bei Kindern und Erwachsenen eingesetzt. Die Durchführung nimmt etwa 20 Minuten in Anspruch. Jedes Modul deckt eine Achse-I-Diagnose ab und besteht aus ein oder zwei Screening-Fragen.

Werden diese Fragen mit „Nein“ beantwortet, ist die Diagnose ausgeschlossen. Bejaht der Proband die Frage(n), folgen weitere, die, wenn sie ebenfalls bejaht werden, zur Diagnosestellung führen. Die vorgegebenen Zeitraumkriterien des Fragebogens müssen dabei erfüllt sein bzw. es wird teilweise spezifiziert, ob es sich um eine aktuelle oder frühere Symptomatik handelt. Bei Suizidalität des Probanden wird zwischen geringem, mäßigem und hohem Suizidrisiko differenziert.

Yale Global Tic Severity Scale/ YGTSS

Die *Yale Global Tic Severity Scale* (J. F. Leckman et al. 1989) dient der Charakterisierung und Erfassung des Schweregrades von Ticstörungen bei Kindern und Erwachsenen. Es handelt sich dabei um ein halbstrukturiertes Interview mit dem Patienten, bei dem der Untersucher zunächst beurteilt, welche vokalen und motorischen Tics innerhalb der letzten Woche vorgelegen haben. Dabei stützt er sich auf eigene Beobachtungen und Berichte des Patienten bzw. Berichte von Angehörigen des Patienten. Es wird hierbei zwischen einfachen und komplexen motorischen sowie einfachen und komplexen vokalen Tics unterschieden. Anschließend wird der Schweregrad dieser Tics hinsichtlich ihrer Anzahl, Frequenz, Intensität, Komplexität und Interferenz mit Hilfe einer Skala von 0 bis 5 erfasst. Dabei werden vokale und motorische Tics getrennt voneinander beschrieben. 0 Punkte werden vergeben, wenn keine Tic-Ausprägung zu beobachten ist; 5 Punkte erhält der Patient bei sehr starker Ausprägung der Tics. Zuletzt wird die Gesamt-Beeinträchtigung des Patienten durch die Ticstörung in Zehnerschritten von 0 = „keine Beeinträchtigung“ bis 50 = „schwere Beeinträchtigung“ beurteilt. Insgesamt kann aus der Summe aller vergebenen Punkte ein Maximalwert von 100 Punkten erreicht werden. Je höher der erreichte Punktwert, umso ausgeprägter die Ticstörung. Die Ergebnisse von Storch und Kollegen (2005) belegen sowohl die Reliabilität als auch die Validität der YGTSS und rechtfertigen ihren Einsatz bei der Ermittlung des Schweregrades von Ticstörungen bei Kindern und Erwachsenen.

Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale/ Y-BOCS

Die *Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale* (Goodman et al. 1989b) ist ein halbstrukturiertes Interview zur Erfassung der Art der Symptome sowie des Schweregrades von Zwangsstörungen. Der Untersucher stützt sich dabei auf eigene Beobachtungen und Angaben des Patienten. Auch zusätzliche Informationen durch Angehörige können berücksichtigt werden. Dem Probanden sollten zunächst eine Definition und Beispiele für

Zwangsgedanken und –handlungen gegeben werden. Anhand einer Symptomcheckliste werden dann die aktuell bestehenden sowie die früher vorhanden gewesenen Zwangsgedanken und Zwangshandlungen erfasst. Anschließend wird deren Schweregrad im Hinblick auf Zeitaufwand, Beeinträchtigung im alltäglichen Leben, subjektiven Leidensdruck, den gegen die Zwangsgedanken und –handlungen zum Einsatz gebrachten Widerstand sowie den Erfolg, diese zu kontrollieren, quantifiziert. Dabei werden Zwangsgedanken und Zwangshandlungen getrennt voneinander beurteilt. Für jede dieser 10 Fragen können Punkte von 0 = „nicht vorhanden“ bis 4 = „extrem ausgeprägt“ vergeben werden. Diese Punkte werden zu einem Gesamtscore addiert, sodass maximal ein Wert von 40 Punkten erreicht werden kann. Der Gesamtscore ist dabei unabhängig von der Art und der Anzahl der Zwangssymptome. So kann die Ausprägung der Zwangsstörung bei Patienten mit unterschiedlicher Symptomatik verglichen werden. Werte ≥ 16 bei gleichzeitig vorliegenden Zwangsgedanken und –handlungen deuten auf eine klinisch ausgeprägte Symptomatik der Zwangsstörung hin. Liegen ausschließlich Zwangsgedanken oder ausschließlich Zwangshandlungen vor, so spricht bereits ein Gesamtwert von 10 für eine klinisch ausgeprägte Symptomatik. Da Tourette-Patienten in 50% der Fälle an komorbiden Zwangsstörungen leiden (Hirschtritt et al. 2015), wurde die Y-BOCS zu deren Erfassung in dieser Studie eingesetzt. Dabei soll untersucht werden, ob eine komorbide Zwangssymptomatik mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung korreliert.

Hamilton Depression Rating Scale/ HAM-D

Als *Hamilton Depression Rating Scale* (M. Hamilton 1960) wird eine klinische Fremdbeurteilungsskala zur Ermittlung des Schweregrades einer depressiven Störung bei Erwachsenen bezeichnet. Der zeitliche Beurteilungsrahmen bezieht sich dabei auf die letzten sieben Tage. Die HAM-D besteht aus 21 Items, wobei jedes auf einer drei- bis fünfstufigen Intensitätsskala beurteilt wird. Dabei werden Punkte von 0 = „kein Anhalt für eine depressive Symptomatik“ bis 2 bzw. 3 bzw. 4 = „Hinweis auf eine schwere depressive Störung“ vergeben. 0 ist die niedrigste, 67 die maximal erreichbare Punktzahl. Ein normierter „Cut-Off“-Wert, ab dem man von einer depressiven Störung spricht, existiert nicht. Im klinischen Alltag wird häufig ab einem Wert von 10 Punkten von einer leichten, ab einem Wert über 20 Punkten von einer mittelschweren und ab einem Wert über 30 Punkten von einer schweren Depression ausgegangen. Die HAM-D ist jedoch vor allem zur Messung von Veränderungen

im Verlauf und weniger zur Diagnosestellung einer Depression geeignet (Assion und Vollmoeller 2006).

Beck Depression Inventory/ BDI

Bei dem *Beck Depression Inventory* (Beck, Steer und G. K. Brown 1996) handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsbogen für Personen ab 16 Jahren, der der Einschätzung der Schwere depressiver Störungen dient. Es wird sowohl bei Patienten als auch bei gesunden Kontrollgruppen als Screeningverfahren eingesetzt. Das BDI ist ein psychometrisches Verfahren mit guter Reliabilität und Validität, das auf Basis der klassischen Testtheorie konstruiert wurde. Es ist aus 21 Items aufgebaut, die affektive, kognitive und somatische Symptome einer Depression beschreiben. Jedes Item besteht aus vier Aussagen, die unterschiedliche Intensitätsniveaus eines depressiven Symptoms angeben. Von diesen vier Aussagen wählt der Proband jeweils diejenige aus, die am besten beschreibt, wie er sich in der vergangenen Woche einschließlich des Tages der Selbstbeurteilung gefühlt hat. Je nach ausgewählter Aussage werden 0 (= „nicht vorhanden“) – 3 (= „starke Ausprägung“) Punkte vergeben. Die Höhe der erreichten Punktzahl gibt die Schwere der gegenwärtigen depressiven Symptomatik an. Hohe Werte sind mit einer stärkeren depressiven Symptomatik gleichzusetzen (Beck, Steer Robert A. und Garbin 1988). Die Interpretation der Gesamtpunktzahlen erfolgt wie folgt: 0-8 Punkte = keine Depression, 9-13 Punkte = minimale Depression, 14-19 Punkte = leichte Depression, 20-28 Punkte = mittelschwere Depression und 29-63 Punkte = schwere Depression (Hautzinger, Keller und Kühner 2009). Aufgrund der über 20% komorbid auftretenden depressiven Störungen bei Personen mit Tourette-Syndrom (B. G. Comings und D. E. Comings 1987) und deren möglichem Einfluss auf das Immunsystem (Kiecolt-Glaser und Glaser 2002) wurde das BDI zur Erfassung einer depressiven Symptomatik im Rahmen dieser Studie eingesetzt. Es soll weiterhin untersucht werden, inwiefern sich eine komorbide depressive Symptomatik auf die Ausprägung der Ticstörung auswirkt.

Cohen's Perceived Stress Scale-14/ PSS-14

Die *Cohen's Perceived Stress Scale-14* (S. Cohen, T. Kamarck und R. Mermelstein 1994) ist ein psychologisches Messinstrument zur Erfassung der aktuellen subjektiv wahrgenommenen und erlebten Belastung durch „objektivierbare“ Stressoren bei Erwachsenen. Sie besteht aus 14 Fragen, bei denen der Proband auf einer fünfstufigen Ratingskala angeben soll, wie oft er

sich innerhalb des letzten Monats in der angegebenen Art und Weise gefühlt hat. Die Skala reicht von 0 = „Nie“ über 1 = „Fast nie“, 2 = „Manchmal“, 3 = „Häufig“ bis hin zu 4 = „Sehr häufig“. Bei den Fragen 4, 5, 6, 7, 9, 10 und 13 muss der Punktwert nach der Formel $y = 4 - x$ invertiert werden, das heißt „Nie“ entspricht dann 4 Punkten und „Sehr häufig“ 0 Punkten. Der Gesamtwert wird durch Addition aller Werte ermittelt. Maximal kann ein Wert von 56 Punkten erreicht werden. Je höher der Gesamtwert, umso stärker fühlt sich der Proband aktuell belastet. Normierte „Cut-Off-Werte“ zur Auswertung der PSS-14 existieren nicht. Sie eignet sich jedoch gut zum Vergleich der subjektiven Stressbelastung zwischen verschiedenen Gruppen. Da wissenschaftlich ein Einfluss von Stress auf das Immunsystem belegt ist (Padgett und Glaser 2003), wurde die PSS-14 im Rahmen dieser Studie durchgeführt. Es soll weiterhin gezeigt werden, dass Stress mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung einhergeht.

Gilles-de-la-Tourette-Syndrome Quality of Life Scale/ GTS-QoL

Die *Gilles-de-la-Tourette-Syndrome Quality of Life Scale* (A. E. Cavanna et al. 2008) ist ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität von Tourette-Patienten. Sie wird sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen eingesetzt und besteht aus 27 Fragen. Diese 27 Fragen werden vier Kategorien zugeordnet, wobei die Fragen 16-25 und 27 zur Kategorie „Auswirkungen der Erkrankung auf die Psyche“, die Fragen 1-6 und 26 zur Kategorie „Auswirkungen der Erkrankung auf die körperlichen und alltagspraktischen Fähigkeiten“, die Fragen 7-10 und 15 zur Kategorie „Auswirkungen der Erkrankung auf zwanghaftes Verhalten“ und die Fragen 11-14 zur Kategorie „Auswirkungen der Erkrankung auf die kognitiven Leistungen“ zählen. Auf einer Skala von 1 = „keine Probleme“ über 2 = „leichte Probleme“, 3 = „moderate Probleme“, 4 = „starke Probleme“ bis hin zu 5 = „extreme Probleme“ gibt der Patient bei jeder Frage an, wie stark er sich in der erfragten Variable beeinträchtigt fühlt. Die Auswertung der GTS-QoL kann separat für jede der vier Kategorien erfolgen. Darüber hinaus kann ein Gesamtscore, bestehend aus den erreichten Punktwerten aller Kategorien, gebildet werden. Die jeweiligen Subscores und der Gesamtscore werden wie folgt berechnet:

$$\frac{[\text{Erreichter Punktwert} - \text{minimal erreichbarer Punktwert}]}{[\text{maximal erreichbarer Punktwert} - \text{minimal erreichbarer Punktwert}]} \times 100 = \text{Subscore/Gesamtscore}$$

Tabelle 4 gibt einen Überblick über die minimal und maximal erreichbaren Werte der GTS-QoL.

Tabelle 4: Minimal und maximal erreichbare Werte der GTS-QoL.

	Kategorie 1	Kategorie 2	Kategorie 3	Kategorie 4	Gesamt
Minimum	11	7	5	4	27
Maximum	55	35	25	20	135

Anmerkung: **Kategorie 1:** Auswirkungen der Erkrankung auf die Psyche, **Kategorie 2:** Auswirkungen der Erkrankung auf die körperlichen und alltagspraktischen Fähigkeiten, **Kategorie 3:** Auswirkungen der Erkrankung auf zwanghaftes Verhalten, **Kategorie 4:** Auswirkungen der Erkrankung auf die kognitiven Leistungen

Der in den Subscores und im Gesamtscore minimal erreichbare Wert liegt demnach bei 0 Punkten, der maximal erreichbare Wert bei 100 Punkten. Dabei geht ein höherer Wert mit einer höheren Beeinträchtigung der Lebensqualität einher.

Auf einer visuellen Analogskala von 0 bis 100 wird abschließend die generelle subjektive Lebensqualität des Patienten in der letzten Woche eingeschätzt. Der Wert 100 gibt dabei die höchstmögliche Zufriedenheit des Patienten mit seinem Leben an. Die Werte der visuellen Analogskala werden immer separat betrachtet, das heißt sie fließen nicht in die Berechnung des Gesamtscores mit ein.

3.2.2 Rachenabstriche

Rachenabstriche wurden in beiden Studienvisiten an Tourette-Patienten und gesunden Probanden durchgeführt. Dabei wurden die Rachenabstriche eSwab der Firma Copan verwendet. Die Rachenabstriche wurden nach der Entnahme in das Labor der Bakteriologie der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München übersandt. Dort erfolgte die Anzüchtung der Bakterien standardmäßig auf einem Columbia-Schafblut-Agar (COS) und einem MacConkey-Agar der Firma Bio Mérieux. Darüber hinaus wurden die Bakterien in einem Tryptiase-Soy-Yeast Bouillon (TSY) der Firma BD angereichert, der nach 24h auf einen Columbia-Schafblut-Agar übertragen wurde. Der Columbia-Schafblut-Agar und der Tryptiase-Soy-Yeast Bouillon sind nährstoffreiche Universalmedien zur Isolierung und Kultivierung von Mikroorganismen aus klinischem Material. Der MacConkey-Agar dagegen ist ein Selektivnährboden, der zur Isolierung von gramnegativen Bakterien genutzt wird. Er enthält Hemmstoffe wie

beispielsweise Gallensalze und Kristallviolett, die das Wachstum grampositiver Bakterien weitgehend verhindern. Die Bakterien wurden bei 36,5°C bebrütet. Die erste Ablesung erfolgte nach 24h, eine zweite Ablesung nach 48h.

Bei Staphylokokkenwachstum auf dem Columbia-Schafblut-Agar wurde ein Koagulase-Test mit dem Pastorex Staph plus Test (Fournier et al. 1993) der Firma BioRad durchgeführt. Der Koagulase-Test dient dem Nachweis des Clumping-Faktors und damit der Unterscheidung zwischen pathogenen koagulasepositiven (z.B. *Staphylococcus aureus*) und gering pathogenen koagulasenegativen (z.B. *Staphylococcus epidermidis*) Staphylokokken. Zeigten sich die Staphylokokken koagulasepositiv, wurde mittels Resistenztestung zwischen Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA) und Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* (MRSA) unterschieden.

Anhand des Hämolyseverhaltens kann zwischen α -, β - und γ -hämolisierenden Streptokokken differenziert werden. Bei Wachstum von β -hämolisierenden Streptokokken auf dem Columbia-Schafblut-Agar erfolgte die Bestimmung des Gruppenantigens (A/B/C/G) nach der Lancefield-Klassifikation mit dem Pastorex Strep Test der Firma BioRad. Beim Pastorex Strep Test beruht die Identifizierung des Gruppenantigens auf der Detektion gruppenspezifischer Polyosidantigene der Zellwand. Die Polyosid-Antigene werden hierfür aus der Zellwand herausgelöst und ihr Vorhandensein mit Hilfe von Latexpartikeln, an die homologe Antikörper gebunden sind, sichtbar gemacht (Life Science Group, Clinical Diagnostics Group 2017).

Bei Wachstum weiterer Bakterien wurde deren Art oder Gattung anhand der „Bunten Reihe“ (Miksits et al. 2005) bestimmt. Als „Bunte Reihe“ wird eine Reihe von Reagenzröhrchen mit verschiedenen Nährmedien bezeichnet. Die Nährmedien enthalten unterschiedliche Reagenzien und Indikatoren zum Nachweis spezifischer Eigenschaften von Bakterien. Die Röhrchen werden dazu mit einer Reinkultur des zu bestimmenden Bakteriums beimpft. Anschließend werden die Ergebnisse mit einer Standardtabelle verglichen. So kann eine Zuordnung zur jeweiligen Bakterienspezies erfolgen.

3.2.3 Serologische Untersuchungen

Blutproben wurden sowohl bei der Aufnahme- als auch bei der Nachuntersuchung an Patienten und gesunden Probanden entnommen. Dabei wurde ein 4,7 ml Serumröhrchen (Sarstedt S- Monovette Serum-Gel) verwendet. Die Blutentnahme erfolgte meistens am Vormittag, in einigen Fällen – insbesondere bei den gesunden Kontrollpersonen – aus zeitlichen Gründen auch erst am späten Nachmittag oder Abend. Nach der Entnahme wurden die Blutproben in das Labor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München transportiert. Bei den Probanden, bei denen die Blutentnahme erst am Abend erfolgen konnte, wurde das Serumröhrchen in aufrechter Stellung bei +4 - +8 °C im Kühlschrank konserviert und erst am nächsten Morgen in das Labor gebracht. Im Labor wurden die Proben anschließend für 10 Minuten bei 18°C und 2120 RCF zentrifugiert. Nach der Zentrifugation wurde ein Seraplas V, ein Ventilfilter zur Trennung von Serum und zellulären Blutbestandteilen, verwendet. Aus dem Serum wurden dann die Parameter Antistreptolysin O, Anti-DNase B, Antistaphylolysin- α , Cystatin C und die Antikörper gegen das Protein Ezrin erfasst. Diese Parameter wurden entweder aus dem Primärgefäß direkt bestimmt, bis zur Bestimmung bei + 6°C für maximal 2 Tage aufbewahrt oder – im Fall der Erfassung der Antikörper gegen das Protein Ezrin – bis zur Bestimmung bei -25°C tiefgefroren.

Die Parameter Antistreptolysin O, Anti-DNase B und Cystatin C wurden mit dem Gerät BN ProSpec der Firma Siemens Healthineers, einem vollautomatischen Analysensystem, mittels (partikelverstärkter) Immun-Nephelometrie (s.u.) ermittelt. Alle hierfür verwendeten Reagenzien stammten ebenfalls von der Firma Siemens Healthineers. Antistaphylolysin- α wurde mit Hilfe des Latex-Agglutinationstests (s.u.) bestimmt. Abgearbeitete Primärproben wurden bei -25°C - -30°C tiefgefroren und gelagert. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden hieraus Antikörper gegen das Protein Ezrin mittels ELISA (s.u.) erfasst. Zur Bestimmung der Antikörper gegen Ezrin wurden 1ml Serum, zur Bestimmung der Anti-DNase B, des Antistreptolysins O und des Cystatins C 300 μ l Serum und zur Bestimmung des Antistaphylolysins- α 40 μ l Serum verwendet.

Tabelle 5 gibt die Grenzwerte bzw. den Referenzbereich der serologisch bestimmten Parameter an. Die Werte beruhen auf einer persönlichen schriftlichen Mitteilung des Labors der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Tabelle 5: Übersicht über die Grenzwerte bzw. den Referenzbereich der serologisch bestimmten Parameter.

Serologische Parameter	Grenzwert/ Referenzbereich
Antistreptolysin O 0-6 Jahre > 6 Jahre	< 150 IU/ml < 200 IU/ml
Anti-DNase B < 6 Jahre 6-18 Jahre > 18 Jahre	< 100 U/ml < 240 U/ml < 200 U/ml
Antistaphylolysin-α	< 2 IU/ml
Ezrin-Antikörper	0
Cystatin C	0,62 - 1,11 mg/l

Immun-Nephelometrie

Die Immun-Nephelometrie, auch als Streulichtmessung oder Tyndallometrie bezeichnet, beschreibt ein optisches Analyseverfahren, das zur Konzentrationsmessung immunologisch bestimmbarer Serumkomponenten angewandt wird. Im Folgenden soll dieses Verfahren am Beispiel des Cystatins C erläutert werden.

Zur Bestimmung des Cystatins C wird das Probandenserum mit einer Lösung, die Antikörper gegen Cystatin C enthält, versetzt. Es kommt zur Antigen-Antikörper-Reaktion. Wird diese Suspension nun in einen Lichtstrahl gebracht, so wird ein Teil des Lichtes absorbiert, ein Teil wird an den Antigen-Antikörper-Komplexen seitlich zum eintretenden Lichtstrahl gestreut. Die seitliche Streuung bezeichnet man auch als Tyndall- Effekt. Das gestreute Licht wird über ein Linsensystem auf einen Photodetektor gelenkt und dort gemessen. Die Intensität des Streulichtes ist dabei proportional zur Konzentration des Cystatins C in der Probe. Die Auswertung der exakten Konzentration des Proteins erfolgt durch den Vergleich der Streulichtintensität mit einer Standardreihe bekannter Konzentration.

Bei der partikelverstärkten Immun-Nephelometrie bilden Polystyrol-Partikel, die in unserem Fall mit Streptolysin O oder DNase B beladen sind, bei der Mischung mit Anti-Streptolysin O oder Anti-DNase B enthaltendem Serum Aggregate. An diesen Aggregaten wird eingestrahktes Licht gestreut und, wie oben beschrieben, mittels Photodetektor gemessen.

Auch hier ist die Intensität des Streulichtes proportional zur Konzentration der jeweiligen Antikörper in der Probe. Durch eine Standardreihe bekannter Konzentration kann die exakte Konzentrationsbestimmung der Antikörper erfolgen.

Latex-Agglutinationstest

Der Latex-Agglutinationstest ist ein manuelles Verfahren zum Nachweis von Antigen-Antikörper-Reaktionen. Er wurde im Rahmen unserer Studie zur Bestimmung der Konzentration von Antistaphylolysin- α eingesetzt und soll im Folgenden erläutert werden.

Die Durchführung des Latex-Agglutinationstests erfolgt auf speziellen Agglutinations-Testplatten. Dabei werden 40 μ l der zu untersuchenden Probe (=Serum) mit 40 μ l einer Nachweislösung, die aus mit Staphylokokken- α -Hämolysin beladenen Polystyrol-Partikeln besteht, versetzt. Enthält die Probe Antistaphylolysin- α -Antikörper, kommt es zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion und damit zur Bildung von Aggregaten. Bei Antistaphylolysin- α -Konzentrationen, die über der Norm liegen (> 2 IU/ml), erfolgt eine mit dem bloßen Auge sichtbare Agglutination und der Latex-Agglutinationstest ist damit positiv.

ELISA

Der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) bezeichnet ein immunologisches Nachweisverfahren, das anhand einer enzymvermittelten Farbreaktion die Wechselwirkung zwischen Antigen und Antikörper enthüllen kann. Man unterscheidet verschiedene ELISA-Verfahren, darunter den Sandwich-ELISA, den kompetitiven, den direkten und den indirekten ELISA. Mit Hilfe des indirekten ELISAs können Antikörpertiter gegen ein spezifisches Antigen ermittelt werden. Der indirekte ELISA wurde in unserer Studie zum Nachweis der Antikörper gegen das Protein Ezrin angewandt. Im Folgenden soll dieser genauer beschrieben werden.

Beim indirekten ELISA ist das spezifische Antigen auf einer Festphase, meist einer Mikrotiterplatte, fixiert. Es wird das Serum des Probanden mit dem zu bestimmenden Antikörper hinzugegeben. Enthält dieses Antikörper gegen das Antigen, binden diese an das Antigen und es kommt zur spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion. Anschließend erfolgt ein Waschvorgang, der nicht gebundene Antikörper entfernt. Zum Nachweis der gebundenen Antikörper wird dann in einem zweiten Schritt eine Lösung hinzugegeben, die Detektionsantikörper enthält, an deren Ende jeweils ein Enzym gekoppelt ist. Diese enzymgekoppelten Detektionsantikörper binden an das Fc-Fragment des bereits gebundenen, zu bestimmenden Antikörpers. Nun folgt ein weiterer Waschvorgang zur Entfernung der nicht

gebundenen Detektionsantikörper. Zuletzt wird ein zum an die Detektionsantikörper gebundenen Enzym passendes chromogenes Substrat hinzugefügt. Das Enzym setzt dieses Substrat in ein Reaktionsprodukt um. Dies kann sich durch einen Farbumschlag der Lösung äußern und gibt an, dass Detektionsantikörper vorhanden sind, die mit den zu bestimmenden Antikörpern der Probe reagiert haben. Je mehr spezifische Antikörper im Probandenserum vorhanden waren, umso stärker die Reaktion und umso deutlicher der Farbumschlag. Die Intensität des Farbumschlags ist damit proportional zur Konzentration des entstandenen Reaktionsprodukts und somit auch zur Konzentration des zu bestimmenden Antikörpers. Die Farbreaktion kann in einem Photometer gemessen werden. Zur Durchführung eines quantitativen Nachweises der zu bestimmenden Antikörperkonzentration stehen Serien mit bekannten Antikörperkonzentrationen (Standardreihen) zur Verfügung, mit deren Hilfe eine Kalibrierungskurve für das gemessene Signal ermittelt werden kann.

Für die Bestimmung der Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin existieren keine kommerziellen ELISA, sodass hierfür im Labor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München ein spezifischer ELISA zum Nachweis von Antikörpern gegen humanes Ezrin entwickelt wurde (siehe Messprotokoll im Anhang X). Die Durchführung der Bestimmung der Ezrin-Antikörpertiter der Tourette-Patienten und der gesunden Kontrollprobanden erfolgte im Labor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

3.3 Statistische Analysen

Für die Auswertung der Daten wurde das Statistikprogramm IBM SPSS 23.0 für Windows verwendet. Als signifikant galten p-Werte $\leq 0,05$, als hochsignifikant p-Werte $\leq 0,01$. P-Werte $> 0,05$, aber $\leq 0,08$ wurden als Trend zur Signifikanz gewertet. Trotz einseitiger Hypothesen wurde statistischen Standards entsprechend zweiseitig getestet. Von einer α -Adjustierung nach Bonferroni-Holm wurde aufgrund der vorher begründeten und gerichteten Hypothesen zunächst abgesehen und damit eine Inflation des β -Fehlers vermieden. In einem zweiten Schritt wurde das Bonferroni-Holm-Korrekturverfahren zum Ausschluss von Artefakten, die auf eine Inflation des α -Fehlers zurückzuführen sind, ergänzend durchgeführt. Bei Signifikanzen der unkorrigierten p-Werte wurde die Signifikanz nach der Bonferroni-Holm-Korrektur überprüft und diskutiert. Eine Übersicht der korrigierten p-Werte ($p_{\text{korr.}}$) ist im Anhang VII einsehbar.

Folgende statistische Verfahren kamen zur Anwendung:

Gruppenvergleiche zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden, die auf nominalskalierten Daten basierten, wurden mit Hilfe von Kreuztabellen und dem χ^2 -Test ausgewertet. Ergänzend wurden im Rahmen des Gruppenvergleiches exakte Tests nach Fisher durchgeführt.

Bei intervallskalierten Daten wurden die Mittelwertvergleiche zwischen den beiden Gruppen mittels t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Für diese Mittelwertvergleiche sind ein Intervallskalenniveau der Daten, eine normalverteilte Stichprobe sowie eine Varianzhomogenität Voraussetzung (Bortz und Schuster 2010). Die beiden Stichproben wurden zufällig und voneinander unabhängig ausgewählt. Grundsätzlich gilt, dass die Analysen gegenüber Verletzungen der Normalverteilung robust sind (Bortz und Schuster 2010), insbesondere wenn die Größe der Gruppen gleich ist. Dies ist in der vorliegenden Studie der Fall, da $n = 52$ für die Gruppe der Tourette-Patienten und der gesunden Kontrollpersonen in der Baseline-Untersuchung gilt. Für die Ergebnisse der Follow-up-Untersuchungen wurden die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Gruppengröße durch Elimination nicht-gematchter Datensätze ebenfalls aneinander angeglichen. Die Varianzhomogenität wurde mit Hilfe des Levene-Tests überprüft. Bei nicht homogener Varianz wurde der korrigierte t-Wert betrachtet.

Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern wurden korrelativ bestimmt und auf Signifikanz überprüft. Als Zusammenhangsmaß wurde die Pearson-Korrelation gewählt. Nach Cohen zeigt ein Korrelationskoeffizient von $r = .10$ eine geringe, von $r = .30$ eine mittlere und von $r = .50$ eine starke Korrelation an (J. Cohen 1988). Auch die Pearson-Korrelation erweist sich „als robust sowohl gegenüber Verletzungen der Verteilungsannahme als auch gegenüber Verletzungen des vorausgesetzten Intervallskalenniveaus“ (Bortz und Schuster 2010, S.162).

Bei der Untersuchung des Einflusses mehrerer nominalskalierter Variablen auf eine intervallskalierte abhängige Variable wurden mehrfaktorielle univariate Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt. Die Varianzanalysen sind robust gegenüber Verletzungen der inferenzstatistischen Voraussetzungen, nämlich der Unabhängigkeit und der Normalverteilung der Stichprobe sowie der Varianzhomogenität. Dies gilt insbesondere mit zunehmender Stichprobengröße (Bortz und Schuster 2010).

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Skalenniveaus der in unserer Studie erhobenen Variablen und der jeweils zur Auswertung dieser Variablen verwendeten statistischen Verfahren.

Tabelle 6: Übersicht über die Skalenniveaus der im Rahmen der Studie erhobenen Variablen sowie über die jeweils verwendeten statistischen Verfahren.

Skalenniveau	Statistische Tests
<i>Nominalskalierte Variablen</i>	
Anamnestische Daten: <i>Geschlecht, Nationalität, sozialer Status, Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum, somatische Erkrankungen, Atopie, Familienanamnese, Medikation, Ticanamnese</i>	chi ² -Test exakter Test nach Fisher
Fragebögen: <i>M.I.N.I.</i>	
Rachenabstriche	
Serologische Daten: <i>ASLO- und ADNS-Titer, ASTA-Titer, Antikörper gegen das Protein Ezrin</i>	
<i>Intervallskalierte Variablen</i>	
Anamnestische Daten: <i>Alter, Onset der motorischen und der vokalen Tics</i>	t-Test für unabhängige Stichproben
Fragebögen: <i>YGTSS, Y-BOCS, HAM-D, BDI, PSS-14, GTS-QoL</i>	
Serologische Daten: <i>ASLO- und ADNS-Titer, Cystatin C, Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin</i>	

Im Folgenden wird die Auswertung der einzelnen Variablen genauer beschrieben.

3.3.1 Auswertung der anamnestischen Daten

Für intervallskalierte anamnestische Daten (z.B. Alter der Studienteilnehmer) wurden Minimal- und Maximalwert, Mittelwert und Standardabweichung der untersuchten Variable ermittelt. Mit Hilfe von t-Tests für unabhängige Stichproben wurde überprüft, ob signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der Tourette-Patienten und der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen vorlagen. Nominalskalierte anamnestische Daten (z.B. Familienanamnese oder Medikation der Studienteilnehmer) wurden mit Hilfe von Kreuztabellen mit dem chi²-Test bzw. dem exakten Test nach Fisher ausgewertet.

3.3.2 Auswertung der Fragebögen

Die Ergebnisse der Fragebögen YGTSS, Y-BOCS, HAM-D, BDI, PSS-14 und der GTS-QoL wurden vorerst deskriptiv betrachtet. Dabei wurden in beiden Gruppen der Minimal- und Maximalwert, der Mittelwert und die Standardabweichung der betrachteten Variable ermittelt. Mittels t-Tests für unabhängige Stichproben wurde anschließend ein Gruppenvergleich der Mittelwerte zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden durchgeführt. Bei den Fragebögen, die auf der Basis von Ratingskalen einen Summenscore aufweisen, wurde Intervallskalenniveau angenommen. Zwar wird das Skalenniveau von Ratingskalen messtheoretisch kontrovers diskutiert (Stier 2013), jedoch werden die Daten in der Forschungspraxis in der Regel als quasi-intervallskaliert behandelt. Es hat sich gezeigt, dass sich bei der empirisch vergleichenden Anwendung von Verfahren, die nur Ordinalskalenniveau und solchen, die Intervallskalenniveau voraussetzen, bezogen auf diese Datensätze, nahezu gleiche Resultate ergeben, „so dass eine großzügige Auslegung von Ratingskalen [...] als intervallskaliert keiner wissenschaftlich unzulässigen Begünstigung der eigenen Hypothese entspricht und somit vertretbar ist.“ (Döring und Bortz 2016). Parametrische inferenzstatistische Verfahren führen in diesen Fällen somit in der Regel zu korrekten Entscheidungen über die Nullhypothese.

Die mittels M.I.N.I. erhobenen Daten sind nominalskaliert. Aus diesem Grund wurden sie mit Hilfe von Kreuztabellen und dem χ^2 -Test ausgewertet. Ein Vergleich zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden erfolgte mittels exaktem Test nach Fisher.

Zusammenhänge zwischen Werten der YGTSS bei Tourette-Patienten und den erreichten Werten der anderen Fragebögen wurden korrelativ anhand der Pearson-Korrelation bestimmt.

3.3.3 Auswertung der Rachenabstriche

Die Ergebnisse der Rachenabstriche im Hinblick auf vorhandene pathogene Erreger wurden anhand von Kreuztabellen und dem χ^2 -Test ausgewertet. Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden wurden mit Hilfe exakter Tests nach Fisher erfasst.

3.3.4 Auswertung der serologischen Daten

Für die Auswertung der Streptokokken-Antikörpertiter wurden diese aufgrund von Werten, die unterhalb oder oberhalb der Empfindlichkeitsschwelle des jeweiligen Messverfahrens ($>xy$ U/ml, $<xy$ U/ml) lagen und denen kein konkreter Zahlenwert zugeordnet werden konnte, zunächst dichotom kategorisiert, um Verzerrungen zu vermeiden. Es wurde dabei nach dem jeweiligen Altersreferenzwert (siehe Tabelle 5) zwischen positiven („seropositiven“) und negativen („seronegativen“) Antikörpertitern differenziert. Mit Hilfe von Kreuztabellen, dem χ^2 -Test und dem exakten Test nach Fisher erfolgte dann der Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

Bei der Auswertung wurden die Streptokokken-Antikörper Antistreptolysin O und Anti-DNase B sowohl getrennt voneinander als auch gemeinsam betrachtet. Dabei wurde jeweils zwischen akut und chronisch erhöhten Titern unterschieden. Fanden sich in Baseline- und Follow-up-Untersuchung erhöhte Werte für Antistreptolysin O und/oder Anti-DNase B, sprach dies für chronisch erhöhte Titer. Lagen nur in einer der beiden Studienvisiten erhöhte Werte für Antistreptolysin O und/oder Anti-DNase B vor, so wurden die Titer als akut erhöht bezeichnet. Für die Fragestellungen dieser Studie sind insbesondere die chronisch erhöhten Streptokokken-Antikörpertiter von Interesse. Akut erhöhte Titer sprechen für eine kürzlich abgelaufene Streptokokkeninfektion, chronisch erhöhte Titer dagegen vermutlich für das Fortbestehen immunologischer Prozesse nach einer Streptokokkeninfektion im Sinne eines „hyperreagiblen“ Immunsystems. Die beiden Studienvisiten dienten somit der Unterscheidung zwischen akut und chronisch erhöhten Streptokokken-Antikörpertitern und der Vermeidung der Erfassung falsch positiver chronisch erhöhter Titer.

Um Mittelwertvergleiche der Streptokokken-Antikörpertiter zwischen den beiden Gruppen vornehmen zu können, wurden alle Paare der beiden Gruppen, bei denen ein Messwert nicht als konkreter Zahlenwert vorlag, aus der Berechnung herausgenommen. Anschließend wurden Minimal-, Maximal- und Mittelwert sowie Standardabweichung des jeweiligen Antikörpertiters ermittelt und die Mittelwerte der Titer anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen geprüft.

Zusammenhänge zwischen Werten der YGTSS bei Tourette-Patienten und der Höhe der bestimmten Antikörpertiter wurden mit Hilfe der Pearson-Korrelation bestimmt.

Post hoc wurden χ^2 -Tests und Mittelwertvergleiche zur Ermittlung des Einflusses der Einnahme von Antipsychotika auf die Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter gerechnet und

zusätzlich die Ergebnisse anhand exakter Tests nach Fisher und bei den Mittelwertvergleichen mit Hilfe von t-Tests auf Signifikanz geprüft. Mittels zweifaktorieller univariater Varianzanalysen (ANOVA) wurde ein Einfluss des Rauchens auf die Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter der Studienteilnehmer untersucht.

Im Rahmen der Auswertung der Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin erfolgte zunächst eine deskriptive Betrachtung der Messwerte. Mittelwertvergleiche zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollprobanden wurden mit Hilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Anschließend wurden die Messwerte in positive („seropositive“) und negative („seronegative“) Antikörpertiter dichotom kategorisiert. Als positiv galt dabei ein Antikörpertiter, der ≥ 2 Standardabweichungen zum Mittelwert der optischen Dichte der gesunden Kontrollgruppe betrug. Anhand von Kreuztabellen und dem χ^2 -Test sowie exaktem Test nach Fisher erfolgte dann der Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

Der Zusammenhang zwischen der Höhe der Ezrin-Antikörpertiter und den Werten der YGTSS und damit dem Schweregrad der Erkrankung bei Tourette-Patienten wurde durch die Pearson-Korrelation ermittelt. Ebenfalls anhand der Pearson-Korelation wurde post hoc der Zusammenhang zwischen der Höhe der Ezrin-Antikörpertiter und der Höhe der Antistreptolysin O-Titer, der Anti-DNase B-Titer, der Antistaphyloysin- α -Titer sowie der Konzentration des Proteins Cystatin C erfasst.

Die Staphylokokkenantikörper Antistaphylolysin- α wurden anhand von Kreuztabellen und dem χ^2 -Test sowie exaktem Test nach Fisher ausgewertet.

Mittels t-Tests für unabhängige Stichproben wurden Mittelwertvergleiche der Cystatin C-Werte zwischen den beiden Gruppen durchgeführt.

4 Ergebnisse

In diesem Abschnitt soll zunächst das Studienkollektiv auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der mittels Anamnese und spezifischen Fragebögen erhobenen Daten überprüft werden. Dies dient dem Ausschluss von Gruppenunterschieden aufgrund von Kontrollvariablen bzw. dem Aufzeigen von relevanten Unterschieden zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden. Anschließend werden die Ergebnisse der einzelnen Hypothesen beschrieben.

4.1 Prüfung des Studienkollektivs

4.1.1 Anamnestische Daten

Es wurden 52 Tourette-Patienten und 52 gesunde Kontrollpersonen in die Studie eingeschlossen. Der Zeitraum zwischen der Aufnahme- und der Nachuntersuchung lag in der Gruppe der Tourette-Patienten im Mittel bei 100 Tagen (SD 20,2) und in der Gruppe der gesunden Probanden im Mittel bei 91 Tagen (SD 19,5). Die anamnestischen Daten wurden mit Hilfe eines Anamnesebogens (siehe Anhang VIII) erhoben.

I. Geschlecht und Alter

In der Gruppe der Tourette-Patienten waren 42 männlich und 10 weiblich. Das Alter der Tourette-Patienten lag im Mittel bei 25,7 Jahren (8-59 Jahre, SD 10,9). Da die gesunden Probanden hinsichtlich Alter und Geschlecht an die Tourette-Patienten angeglichen wurden, bestand die Gruppe der gesunden Probanden ebenso aus 42 männlichen und 10 weiblichen Personen. Das Alter der gesunden Probanden lag im Mittel bei 26,2 Jahren (11-61 Jahre, SD 10,7). Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Verteilung von Geschlecht und Alter in der jeweiligen Gruppe. Im Gruppenvergleich waren die Altersunterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden nicht signifikant ($p=0,83$).

Tabelle 7: Verteilung von Geschlecht und Alter in beiden Gruppen der Studienteilnehmer.

		Tourette-Patienten [N] <i>N = 52</i>	Gesunde Probanden [N] <i>N = 52</i>
Geschlecht	männlich	42, davon 11 Kinder	42, davon 8 Kinder
	weiblich	10, davon 2 Kinder	10, davon 1 Kind
Alter	Minimum	8	11
	Maximum	59	61
	Mittelwert	25,7	26,2
	σ	10,9	10,7
	Gruppenvergleich	t-Test bei unabhängigen Stichproben: $t(df) = 0,22(102); p = 0,83$	

Anmerkung: N = Anzahl, σ = Standardabweichung, df = Freiheitsgrade; Alter in Jahren

II. Nationalität und sozialer Status

Alle Studienteilnehmer waren Europäer, wobei unter den Tourette-Patienten zwei ein amerikanisches Elternteil, einer ein afrikanisches Elternteil und einer ein asiatisches Elternteil aufwiesen. Bei den gesunden Probanden fanden sich ein Proband mit einem Elternteil aus Amerika und drei Probanden mit Elternteilen aus Asien.

Weiterhin wurde der soziale Status der Studienteilnehmer erfragt. Dabei waren 78,8% der Tourette-Patienten ledig, 21,2% lebten in einer festen Partnerschaft oder waren verheiratet. In der Gruppe der gesunden Probanden waren 75% ledig und 25% verheiratet oder lebten in einer festen Partnerschaft. Keiner der Studienteilnehmer war verwitwet. In Bezug auf die Erwerbstätigkeit ergab sich folgende Verteilung: unter den Tourette-Patienten waren 94,2% erwerbstätig oder Studenten, 3,8% arbeitssuchend und 1,9% in Rente. Die gesunden Probanden waren zu 98,1% erwerbstätig oder Studenten, zu 1,9% auf der Suche nach Arbeit und niemand war Rentner. Im Gruppenvergleich ergaben sich zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 8 liefert eine Übersicht über den sozialen Status der Studienteilnehmer.

Tabelle 8: Sozialer Status der Studienteilnehmer.

Sozialer Status	Tourette-Patienten [N] N = 52	Gesunde Probanden [N] N = 52
ledig	41	39
verheiratet/ feste Partnerschaft	11	13
verwitwet	0	0
Gruppenvergleich	<i>chi²-Test: χ^2 (df) = 0,22 (1); Fisher-Test: $p = 0,82$</i>	
erwerbstätig/ Student	49	51
arbeitssuchend	2	1
Rente	1	0
Gruppenvergleich	<i>chi²-Test: χ^2 (df) = 1,37 (2); $p = 0,50$</i>	

Anmerkung: N = Anzahl, df = Freiheitsgrade

III. Nikotin, Alkohol und Drogen

In der Gruppe der Tourette-Patienten rauchten ein Viertel (25%) der Patienten, 9,6% konsumierten regelmäßig Alkohol und 28,8% gaben an, in ihrem Leben bereits schon mindestens einmal Drogen eingenommen zu haben. In der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen rauchten 19,2% der Probanden, 26,9% gaben einen regelmäßigen Alkoholkonsum an und fast die Hälfte der gesunden Probanden (48,1%) hatte in ihrem Leben bereits schon mindestens einmal Drogen konsumiert.

Regelmäßiger Alkoholkonsum wurde dabei als ein Konsum von Alkohol von mehr als zweimal pro Woche und ein regelmäßiger Drogenkonsum als ein Konsum von Drogen von mindestens einmal pro Woche jeweils über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten definiert. An Drogen wurde unter den Studienteilnehmern überwiegend Cannabis konsumiert, in einzelnen Fällen auch Amphetamine, Kokain, LSD und Pilze. 7,7% der Tourette-Patienten gaben an, Cannabis regelmäßig zu konsumieren. Bei allen anderen Tourette-Patienten lag ein sporadischer Drogenkonsum vor. Keiner der befragten gesunden Probanden nahm regelmäßig Drogen ein.

Im Gruppenvergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden hinsichtlich ihres Nikotin- und Drogenkonsums. In Bezug auf den regelmäßigen Alkoholkonsum waren die Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden jedoch signifikant ($p=0,04$). Dabei wurde in der Gruppe der

gesunden Probanden signifikant häufiger regelmäßig Alkohol konsumiert. Ein Alkoholabusus lag jedoch bei keinem der Probanden und keinem der Tourette-Patienten vor.

Tabelle 9 spiegelt die Gewohnheiten der Studienteilnehmer im Hinblick auf ihren Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum wieder.

Tabelle 9: Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum der Studienteilnehmer.

	Tourette-Patienten [N] <i>N</i> = 52		Gesunde Probanden [N] <i>N</i> = 52		Gruppen- vergleich
	Konsum	kein Konsum	Konsum	kein Konsum	Fisher-Test
Nikotin	13	39	10	42	$p = 0,64$
Alkohol	5	47	14	38	$p = 0,04$
Drogen	15	37	25	27	$p = 0,07$

Anmerkung: N = Anzahl

IV. Somatische Erkrankungen

Bei 23,1% der Tourette-Patienten und 11,5% der Kontrollprobanden lagen somatische Erkrankungen vor. Dabei litten in der Gruppe der Tourette-Patienten 13,5% der Patienten an einer Erkrankung der Schilddrüse, darunter eine Patientin mit inaktiver Hashimoto-Thyreoiditis. Bei 7,7% der Patienten bestanden Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, bei 5,8% der Patienten eine Erkrankung der Lunge und bei 1,9% der Patienten eine Erkrankung der Niere. In der Gruppe der Kontrollpersonen fanden sich bei 3,8% der Probanden Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, bei 1,9% der Probanden Erkrankungen der Lunge, bei 1,9% der Probanden Erkrankungen der Leber, bei 1,9% der Probanden Erkrankungen der Niere und bei 3,8% der Probanden hatte zu einem früheren Zeitpunkt eine Krebserkrankung bestanden. Einer dieser Probanden mit Zustand nach Krebserkrankung war mit Hilfe einer Chemotherapie, der andere durch eine Operation therapiert worden. 51,9% der Tourette-Patienten und 53,8% der gesunden Probanden waren in ihrem Leben bereits mindestens einmal operiert worden. Keiner der in die Studie eingeschlossenen Personen war organtransplantiert. Mit Ausnahme der Patientin, die an Hashimoto-Thyreoiditis litt, konnten autoimmune Erkrankungen bei allen Studienteilnehmern ausgeschlossen werden. Die Patientin mit Hashimoto-Thyreoiditis wurde aufgrund fehlender entzündlicher Aktivität der Schilddrüsenerkrankung sowie einer Wertung der Erkrankung als endogene autoimmune Erkrankung mit in die Studie aufgenommen.

Bis auf signifikant häufiger auftretende Schilddrüsenerkrankungen in der Gruppe der Tourette-Patienten (*chi²-Test: $\chi^2 (df) = 7,51 (1)$; Fisher-Test: $p = 0,01$*) ergaben sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von somatischen Erkrankungen zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden. Eine Auflistung der einzelnen somatischen Erkrankungen ist im Anhang II einzusehen.

V. Allergie und Atopie

Bei 55,8% der Tourette-Patienten und 42,3% der gesunden Probanden waren Allergien bekannt. 44,2% der Tourette-Patienten und 25% der gesunden Probanden gaben an, aktuell unter einer atopischen Erkrankung zu leiden oder in der Vergangenheit darunter gelitten zu haben. Das Vorliegen einer Erkrankung aus dem atopischen Formenkreis war definiert als das Bestehen einer allergischen Rhinitis und/oder einer allergischen Konjunktivitis und/oder einer Neurodermitis und/oder eines Asthmas bronchiale. Die Unterschiede bezüglich des Auftretens allergischer oder atopischer Erkrankungen bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden waren im Gruppenvergleich nicht signifikant (Allergie: *chi²-Test: $\chi^2 (df) = 1,89 (1)$; Fisher-Test: $p = 0,24$* ; Atopie: *chi²-Test: $\chi^2 (df) = 4,25 (1)$; Fisher-Test: $p = 0,06$*).

Tabelle 10 gibt einen Überblick über das Vorliegen der verschiedenen Entitäten der Atopie unter den Studienteilnehmern.

Tabelle 10: Verschiedene Entitäten der Atopie unter Tourette-Patienten und gesunden Probanden.

	Tourette-Patienten [N] N = 52				Gesunde Probanden [N] N = 52			
Atopie	Allergische Rhinitis	Allergische Konjunktivitis	Neurodermitis	Asthma bronchiale	Allergische Rhinitis	Allergische Konjunktivitis	Neurodermitis	Asthma bronchiale
Nie	36	33	46	43	42	43	48	50
Früher	15	18	5	6	10	9	2	1
Aktuell	1	1	1	3	0	0	2	1

Anmerkung: N = Anzahl

VI. Familienanamnese psychiatrischer Krankheitsbilder

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurden die Probanden zum Auftreten von psychischen Erkrankungen in der Familie befragt. Dabei gaben 48,1% der Tourette-Patienten und 25% der gesunden Probanden an, dass psychische Erkrankungen in der Familie bekannt seien. In der Gruppe der Tourette-Patienten fand sich eine positive Familienanamnese vor allem für Ticstörungen (25%) bzw. für das Tourette-Syndrom (13,5%), für Depressionen (23,1%) und für Zwangsstörungen (5,8%). Die Familienanamnese gesunder Probanden war insbesondere für Depressionen (9,6%) und Schizophrenie (5,8%) positiv. Im Gruppenvergleich waren die Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden bezüglich einer positiven Familienanamnese für psychiatrische Krankheitsbilder signifikant ($p=0,02$). Dabei kamen psychische Erkrankungen in der Familie bei Tourette-Patienten signifikant häufiger vor. Unter den einzelnen psychiatrischen Erkrankungen waren Ticstörungen in der Familie in der Gruppe der Tourette-Patienten im Vergleich zur Gruppe der gesunden Probanden signifikant häufiger präsent ($p<0,01$).

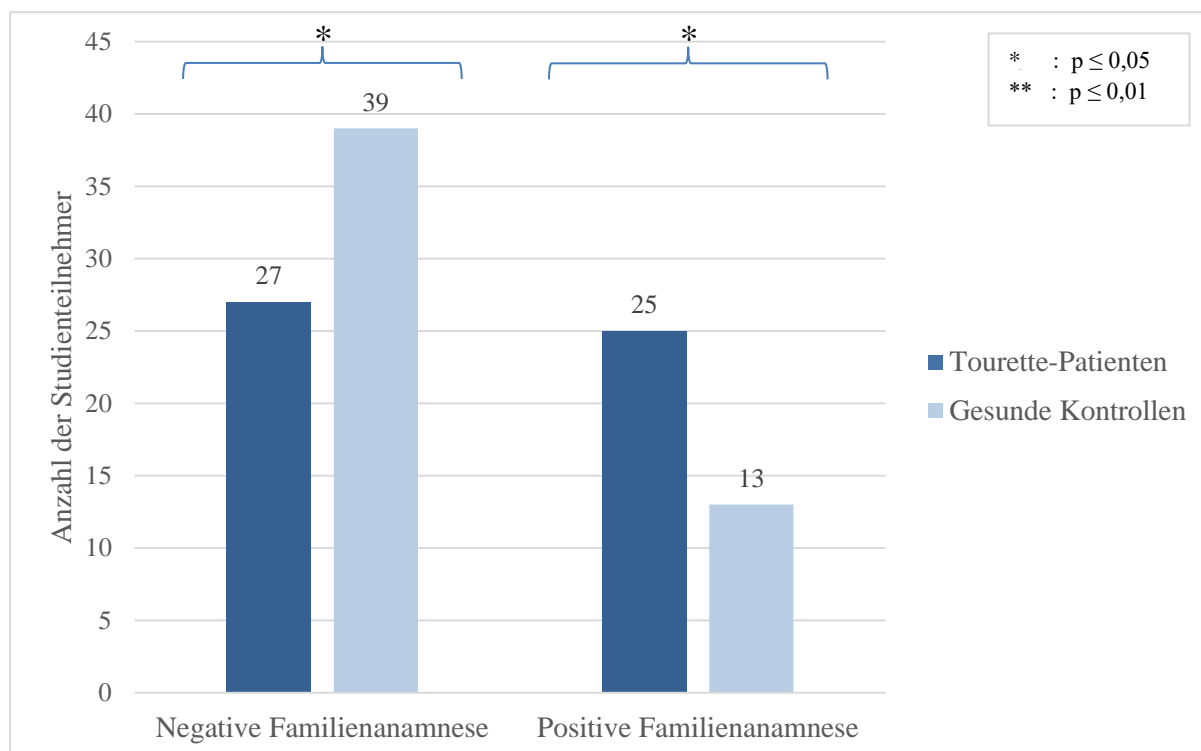
Tabelle 11 und Abbildung 2 verdeutlichen die Häufigkeiten einer negativen oder positiven Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen in der jeweiligen Gruppe der Studienteilnehmer. Im Anhang III ist eine genaue Auflistung der psychiatrischen Krankheitsbilder in der Familienanamnese der gesunden Probanden und der Tourette-Patienten einsehbar.

Tabelle 11: Vergleich der Häufigkeiten einer negativen bzw. positiven Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden.

Familienanamnese	Tourette-Patienten [N] N = 52	Gesunde Probanden [N] N = 52	Gruppenvergleich
Negativ	27	39	Fisher-Test: $p = 0,02$
Positiv	25	13	

Anmerkung: N = Anzahl

Abbildung 2: Graphische Darstellung der Häufigkeiten einer negativen bzw. positiven Familienanamnese hinsichtlich psychiatrischer Krankheitsbilder im Gruppenvergleich zwischen gesunden Probanden und Tourette-Patienten.



VII. Medikation

Psychiatrische Medikation

61,5% der Tourette-Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie mindestens ein Psychopharmakon ein. An psychiatrischen Medikamenten zur Behandlung der Ticstörung waren vor allem atypische Antipsychotika (51,9%), darunter die Arzneistoffe Aripiprazol (34,6%), Tiaprid (9,6%) und Risperidon (5,8%), im Einsatz. An zusätzlicher psychiatrischer Medikation unter Tourette-Patienten waren Antidepressiva am häufigsten vertreten (13,5%). In der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen nahm ein Proband bei Einschluss in die Studie das Medikament Ritalin (Wirkstoff: Methylphenidat) zur Behandlung einer Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ein. Alle anderen gesunden Probanden standen nicht unter psychiatrischer Medikation. Es ergaben sich daher hochsignifikante Unterschiede bezüglich dieses Parameters zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden (*chi*²-Test: $\chi^2 (df) = 42,66 (1)$; Fisher-Test: $p < 0,01$).

Somatische Medikation

Ein Viertel (25%) der Tourette-Patienten und 13,5% der gesunden Kontrollpersonen wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie somatisch mediziert. An somatischen Medikamenten waren in der Gruppe der Tourette-Patienten ACE-Hemmer (5,8%), Vitamin D-Präparate (5,8%), Statine (3,8%), β -Blocker (3,8%), β_2 -Sympathomimetika (3,8%), L-Thyroxin (3,8%) und Jod (3,8%) am häufigsten vertreten. Eine Patientin inhalierte aufgrund eines bestehenden Asthmas täglich Budesonid, ein topisch wirkendes Glukokortikoid mit jedoch sehr geringer Bioverfügbarkeit (Högger 2003; Lüllmann und K. Mohr 2006). Aus diesem Grund führte die Einnahme des Glukokortikoids nicht zum Ausschluss aus der Studie. Gesunde Probanden nahmen am häufigsten die Pille (3,8%) oder Eisenpräparate (3,8%) ein. In Bezug auf die Einnahme somatischer Medikation lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vor (*chi²-Test*: $\chi^2 (df) = 2,23 (1)$; *Fisher-Test*: $p = 0,21$).

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die prozentuale Verteilung der Einnahme psychiatrischer und somatischer Medikation der Studienteilnehmer. Im Anhang IV ist eine genaue Auflistung sowohl der psychiatrischen als auch der somatischen Medikation der Tourette-Patienten und der gesunden Probanden zu finden.

Tabelle 12: Prozentuale Verteilung der Einnahme psychiatrischer und somatischer Medikation der Studienteilnehmer.

Medikation		Tourette-Patienten [%] <i>N</i> = 52	Gesunde Probanden [%] <i>N</i> = 52
Psychiatrische Medikation	insgesamt	61,5	1,9
	Antipsychotika	51,9	0
	Psychopharmaka außer Antipsychotika	17,3	1,9
Somatische Medikation		25,0	13,5

Anmerkung: N = Anzahl

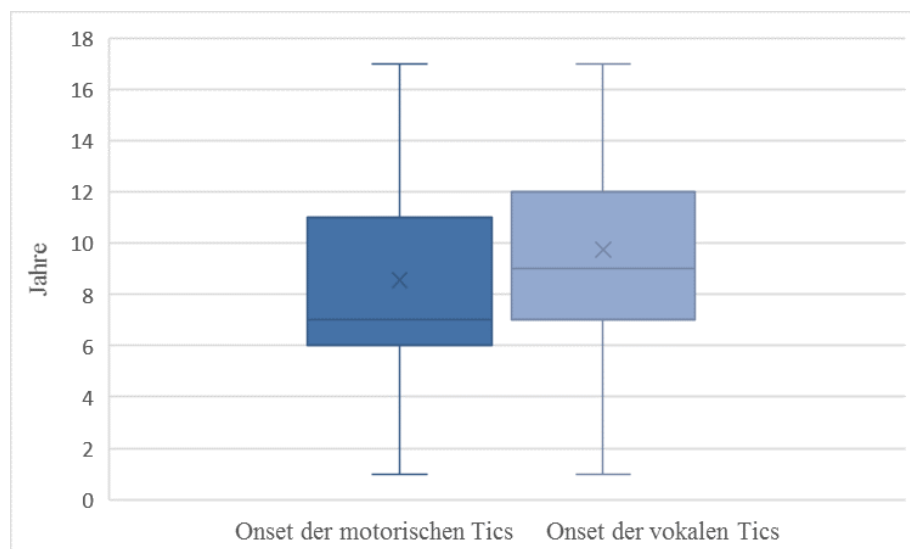
VIII. Ticanamnese

Im Rahmen der Anamneseerhebung wurde bei Tourette-Patienten eine Ticanamnese durchgeführt. Dabei beschrieben 73,1% der Tourette-Patienten ein Tic-Vorgefühl. 86,5% der Patienten gaben an, ihre Tics bis zu einem gewissen Maß kontrollieren zu können. Weiterhin wurde ermittelt, in welchem Alter die motorischen und vokalen Tics zum ersten Mal aufgetreten waren. Der Beginn der motorischen Tics lag im Mittel bei 8,6 Jahren (1-17 Jahre, SD 3,8), der Beginn der vokalen Tics im Mittel bei 9,8 Jahren (1-17 Jahre, SD 4,0). Auch die Anzahl der bisherigen stationären Aufenthalte im Rahmen der Erkrankung wurde dokumentiert. Dabei hatten sich 23,1% der Tourette-Patienten aufgrund der Ticstörung bereits in ein- oder mehrmalige (bis zu sechsmal) stationäre Behandlung begeben. Tabelle 13 und Abbildung 3 veranschaulichen die Zeitpunkte der Erstmanifestation der motorischen und vokalen Tics unter den Tourette-Patienten.

Tabelle 13: Zeitpunkte der Erstmanifestation der motorischen und vokalen Tics unter den Tourette-Patienten.

	Beginn der motorischen Tics (in Lebensjahren)	Beginn der vokalen Tics (in Lebensjahren)
Minimum	1	1
Maximum	17	17
Mittelwert	8,6	9,8
Standardabweichung	3,8	4,0

Abbildung 3: Graphische Darstellung der Zeitpunkte der Erstmanifestation motorischer und vokaler Tics bei Tourette-Patienten.



IX. Anamnestische Komorbiditäten

38,5% der Tourette-Patienten gaben an, unter mindestens einer weiteren psychiatrischen Erkrankung zu leiden. Dabei lagen laut Anamnese bei 17,3% eine depressive Störung, bei 15,4% eine Zwangsstörung, bei 13,5% eine Aufmerksamkeitsdefizit-(Hyperaktivitäts-) Störung, bei 5,8% eine soziale Phobie und bei 3,8% der Tourette-Patienten eine generalisierte Angststörung vor. Allerdings wurden diese Diagnosen bei keinem der Patienten mit angegebener komorbider depressiver Störung, nur bei einem Drittel (33,3%) der Patienten mit sozialer Phobie und nur bei der Hälfte (50%) der Patienten mit komorbider generalisierter Angststörung sowie bei der Hälfte (50%) der Patienten mit komorbider Zwangsstörung mittels M.I.N.I. bestätigt. In der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden gab anamnestisch niemand eine psychiatrische Erkrankung an.

4.1.2 Fragebögen

I. M.I.N.I.

Das M.I.N.I. wurde zur Erfassung von Achse-I-Diagnosen bei allen Kindern und Erwachsenen in beiden Gruppen im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung eingesetzt. 7,7% der gesunden Probanden und 53,8% der Tourette-Patienten wiesen laut M.I.N.I. psychiatrische Diagnosen auf. Die Unterschiede im Gruppenvergleich waren dabei hochsignifikant ($p < 0,01$). Bei gesunden Probanden fanden sich bei 1,9% der Probanden eine frühere hypomanische Episode, bei 1,9% eine frühere manische Episode, bei 1,9% ein Drogenmissbrauch innerhalb der letzten 12 Monate, bei 1,9% eine aktuelle generalisierte Angststörung und bei 1,9% der Probanden lag ein geringes Suizidrisiko vor. In der Gruppe der Tourette-Patienten fanden sich überwiegend Zwangsstörungen (17,3%), eine Dysthymie (11,5%), eine frühere hypomanische Episode (11,5%) sowie eine frühere manische Episode (9,6%), eine soziale Phobie (9,6%), eine generalisierte Angststörung (9,6%), frühere psychotische Störungen (9,6%) und eine Agoraphobie (7,7%). Bei 11,5% der Tourette-Patienten bestand laut M.I.N.I. Suizidalität (1,9% geringes Suizidrisiko, 5,8% mäßiges Suizidrisiko und 3,8% hohes Suizidrisiko). Diese Patienten wurden daraufhin psychiatrisch untersucht und für akut nicht suizidal befunden. Ein Ausschluss aus der Studie erfolgte daher nicht. Eine genaue Auflistung der im M.I.N.I. erhobenen Achse-I-Diagnosen ist im Anhang V einsehbar.

II. YGTSS

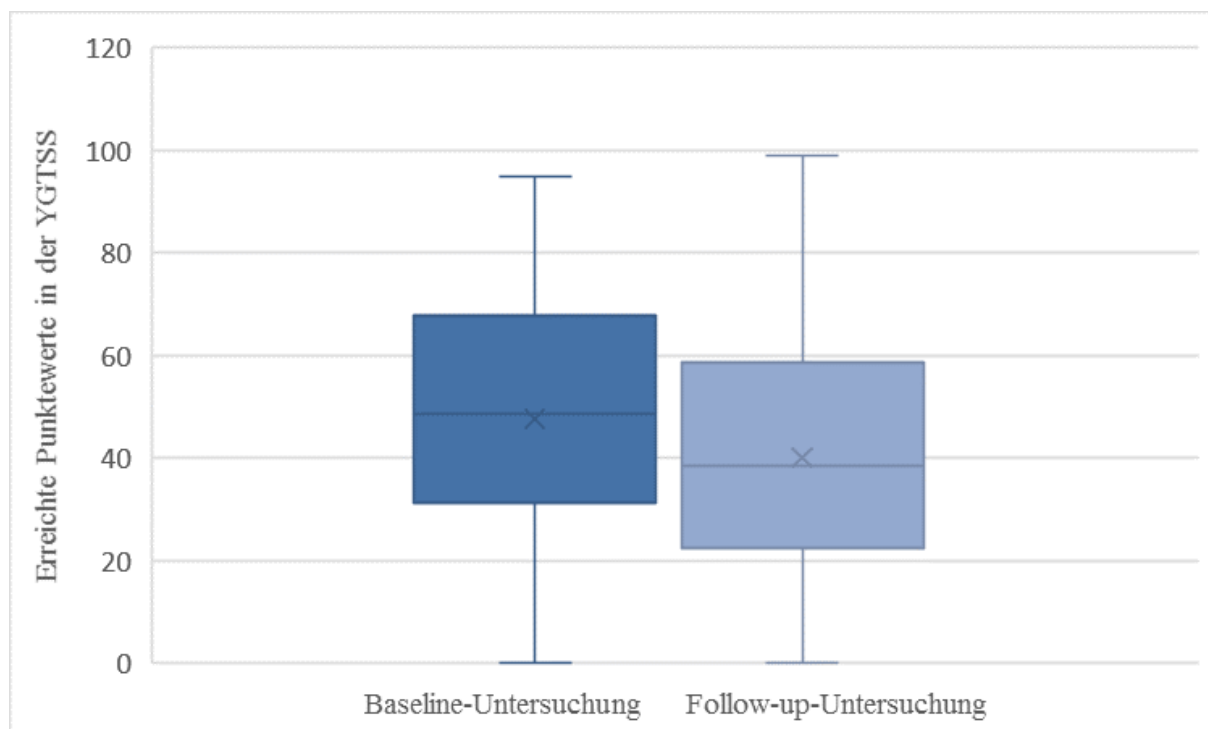
Die YGTSS wurde zur Bestimmung des Schweregrades der Ticstörung bei allen an der Studie teilnehmenden Tourette-Patienten sowohl in der Baseline- als auch in der Follow-up-Untersuchung eingesetzt. Tabelle 14 und Abbildung 4 veranschaulichen die erreichten Punktwerte der Patienten inklusive der Werte der subjektiven Beeinträchtigung, die in der Aufnahmeuntersuchung im Mittel bei 47,7 Punkten (0-95 Punkte, SD 23,6) und in der Nachuntersuchung im Mittel bei 40,1 Punkten (0-99 Punkte, SD 23,4) lagen. In beiden Studienvisiten waren motorische Tics unter den Tourette-Patienten durchschnittlich stärker ausgeprägt als vokale. Im Vergleich der Mittelwerte der erreichten Punkte zwischen Kindern und Erwachsenen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,43$). In der Baseline-Untersuchung lag der Mittelwert der erreichten Gesamtpunktzahl bei Kindern ($N=13$) bei 42,7 Punkten (0-77 Punkte, SD 26,3), der der Erwachsenen ($N=39$) bei 49,3 Punkten (0-95 Punkte, SD 22,7). In der Follow-up-Untersuchung ergab sich bei Kindern ein Gesamtwert von im Mittel 42,0 Punkten (0-70 Punkte, SD 23,6), bei Erwachsenen ein Gesamtwert von gemittelt 39,4 Punkten (0-99 Punkte, SD 23,7).

Tabelle 14: Erreichte Punktwerte der Tourette-Patienten in der YGTSS in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.

	Baseline-Untersuchung ($N = 52$)			Follow-up-Untersuchung ($N = 44$)		
	vokale Tics	motorische Tics	Gesamt	vokale Tics	motorische Tics	Gesamt
Min	0	0	0	0	0	0
Max	25	25	95	25	25	99
Mittelwert	8,7	13,4	47,7	8,0	11,8	40,1
σ	6,6	5,8	23,6	7,0	6,2	23,4

Anmerkung: N = Anzahl, σ = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

Abbildung 4: Graphische Darstellung der erreichten Punktwerte der Tourette-Patienten in der YGTSS in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.



III. Y-BOCS

Die Y-BOCS wurde zur Erfassung von komorbiden Zwangsstörungen bei Tourette-Patienten angewandt. Sie wurde in der Baseline-Untersuchung mit 98,1% der Patienten und in der Follow-up-Untersuchung mit 82,7% der Patienten bearbeitet. In der Baseline-Untersuchung wurde bei 19,6% der Tourette-Patienten eine klinisch ausgeprägte Zwangssymptomatik anhand der Y-BOCS ermittelt. Dabei lagen bei 2 Patienten ausschließlich Zwangshandlungen und bei 8 Patienten sowohl Zwangsgedanken als auch Zwangshandlungen vor. Insgesamt erreichten die Tourette-Patienten in der Y-BOCS einen Mittelwert von 6,3 Punkten (0-28 Punkte, SD 7,6). Beim Vergleich der Mittelwerte der erreichten Punktzahl zwischen Kindern und Erwachsenen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ($p=0,75$). Der Mittelwert der erreichten Gesamtpunktzahl bei Kindern ($N=12$) lag bei 5,7 Punkten (0-20 Punkte, SD 8,2), der der Erwachsenen ($N=39$) bei 6,5 Punkten (0-28 Punkte, SD 7,4).

In der Follow-up-Untersuchung bestand laut Y-BOCS bei 25,6% der Tourette-Patienten eine klinisch ausgeprägte Zwangssymptomatik. Bei einem Patienten lagen dabei ausschließlich Zwangsgedanken, bei 2 Patienten ausschließlich Zwangshandlungen und bei den restlichen 8 Patienten sowohl Zwangsgedanken als auch –handlungen vor. Im Mittel lagen die erreichten Gesamtwerte bei 6,4 Punkten (0-33 Punkte, SD 9,0). Auch in der zweiten Studienvisite

ergaben sich beim Vergleich der Mittelwerte der erreichten Punktzahlen zwischen Kindern und Erwachsenen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,75$).

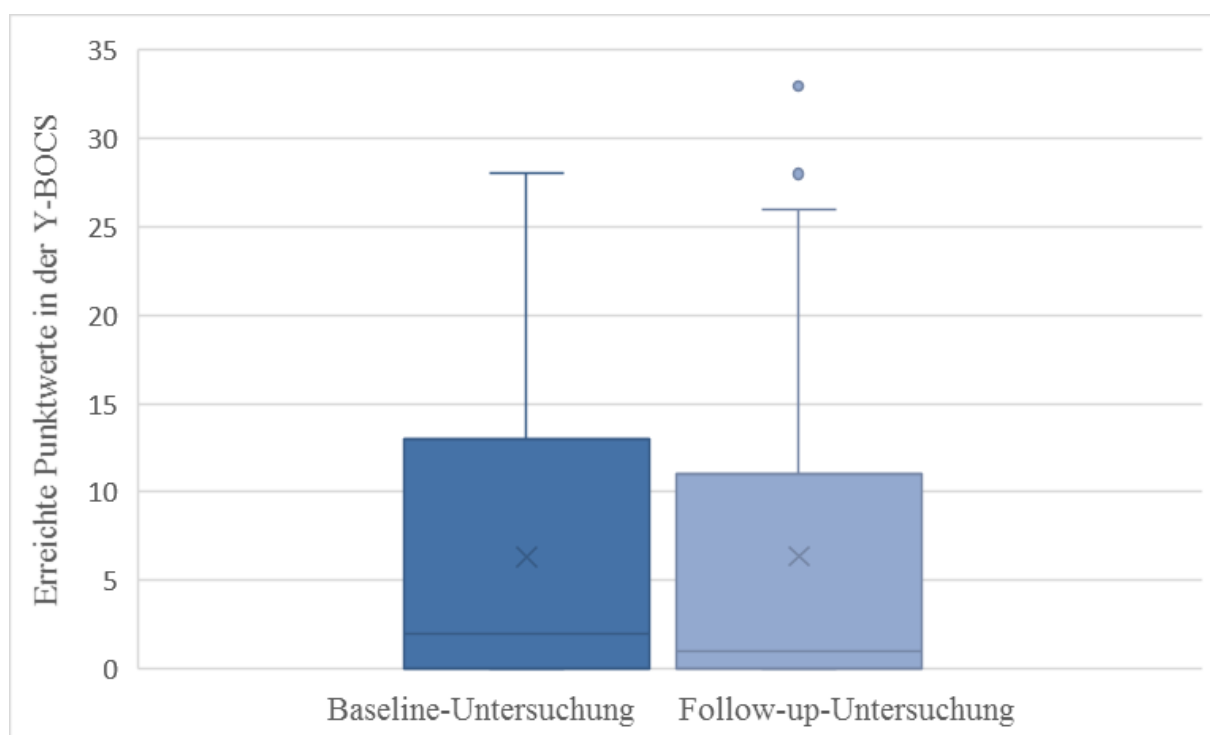
Tabelle 15 und Abbildung 5 geben die erreichten Punktwerte der Tourette-Patienten in der Y-BOCS im Rahmen beider Studienvisiten wieder.

Tabelle 15: Erreichte Punktwerte der Tourette-Patienten in der Y-BOCS in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.

	Baseline-Untersuchung ($N = 51$)			Follow-up-Untersuchung ($N = 43$)		
	Zwangs-gedanken	Zwangs-handlungen	Gesamt	Zwangs-gedanken	Zwangs-handlungen	Gesamt
Min	0	0	0	0	0	0
Max	14	14	28	17	16	33
Mittelwert	2,8	3,5	6,3	3,0	3,3	6,4
σ	4,0	4,5	7,6	5,0	4,7	9,0

Anmerkung: N = Anzahl, σ = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

Abbildung 5: Graphische Darstellung der erreichten Punktwerte der Tourette-Patienten in der Y-BOCS in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.



IV. HAM-D

Die HAM-D wurde zur Ermittlung des Schweregrads einer depressiven Störung bei Tourette-Patienten in beiden Studienvisiten durchgeführt. Sie wurde nur bei Patienten ≥ 16 Jahren, und somit im Rahmen der Baseline-Untersuchung nur bei 88,5%, in der Follow-up-Untersuchung nur bei 76,9% der Patienten, eingesetzt. In der Aufnahmeuntersuchung zeigte sich bei 26,1% der Tourette-Patienten eine leichte, bei 4,3% eine mittelschwere und bei 4,3% der Patienten eine schwere depressive Störung. In der Nachuntersuchung wurden bei 17,5% der Patienten eine leichte und bei 7,5% der Patienten eine mittelschwere depressive Störung mittels HAM-D erfasst. Tabelle 16 und Tabelle 17 sowie Abbildung 6 geben einen Überblick über die Verteilung der erreichten Punktwerte der Tourette-Patienten in der HAM-D in beiden Untersuchungen. Diese lagen im Mittel bei 8,2 Punkten (0-36 Punkte, SD 8,4) in der Baseline- und bei 5,8 Punkten (0-27 Punkte, SD 7,4) in der Follow-up-Untersuchung.

Tabelle 16: Verteilung der erreichten Punktwerte in der HAM-D unter Tourette-Patienten im Rahmen beider Studienvisiten.

Punkte	Baseline-Untersuchung [%] <i>N=46</i>	Follow-up-Untersuchung [%] <i>N=40</i>
< 10	65,2	75
10-20	26,1	17,5
21-30	4,3	7,5
> 30	4,3	0

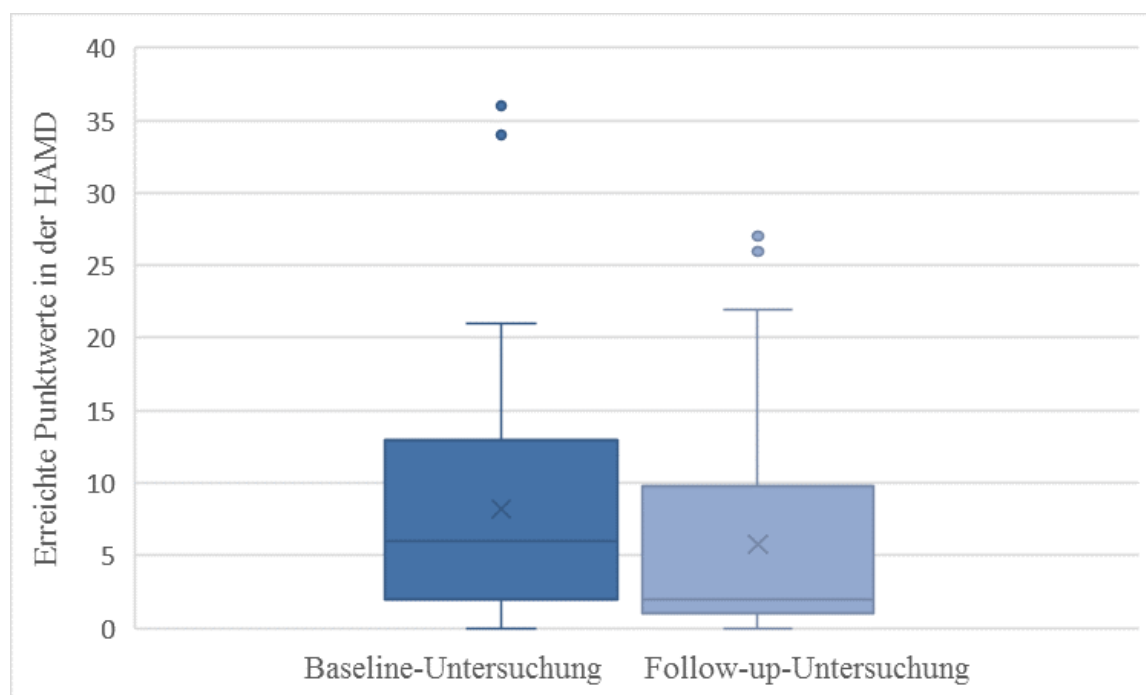
Anmerkung: N = Anzahl, Auswertung: **<10:** unauffällig, **10-20:** leichte Depression, **21-30:** mittelschwere Depression, **>30:** schwere Depression

Tabelle 17: Erreichte Punktwerte der Tourette-Patienten in der HAM-D in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.

	Baseline-Untersuchung <i>N=46</i>	Follow-up-Untersuchung <i>N=40</i>
Min	0	0
Max	36	27
Mittelwert	8,2	5,8
σ	8,4	7,4

Anmerkung: N = Anzahl, σ = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

Abbildung 6: Graphische Darstellung der erreichten Punktwerte der Tourette-Patienten in der HAM-D im Rahmen der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung.



V. BDI

Das BDI wurde zur Erfassung depressiver Störungen sowohl bei Tourette-Patienten als auch bei gesunden Kontrollpersonen in der Baseline- und der Follow-up-Untersuchung eingesetzt. Es wurde nur von Personen, die ≥ 16 Jahre waren, ausgefüllt. Im Rahmen der Baseline-Untersuchung bearbeiteten 88,5% der Tourette-Patienten und 92,3% der gesunden Probanden das BDI. Zum besseren Vergleich der beiden Gruppen miteinander wurden nicht-gematchte Datensätze eliminiert. Tabelle 18 gibt die Häufigkeit des Vorliegens einer depressiven Symptomatik unter den Studienteilnehmern zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie wieder. Laut BDI bestand bei Aufnahme in die Studie bei 23,9% der Tourette-Patienten eine minimale, bei 13,1% eine leichte, bei 4,3% eine mittelschwere und bei 2,2% der Patienten eine schwere depressive Symptomatik. In der Gruppe der gesunden Probanden fand sich bei 4,3% eine minimale und bei 2,2% der Probanden eine leichte depressive Symptomatik. Insgesamt lag der erreichte Mittelwert im BDI unter den Tourette-Patienten bei 8,2 Punkten (0-32 Punkte, SD 6,8) und unter den gesunden Probanden bei 2,3 Punkten (0-19 Punkte, SD 3,5). Im Gruppenvergleich ergaben sich bei Betrachtung der erreichten Mittelwerte hochsignifikante Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen ($p < 0,01$). Dabei lag bei den Tourette-Patienten signifikant häufiger eine depressive Symptomatik vor.

Beim zweiten Termin, der Follow-up-Untersuchung, bearbeiteten 80,8% der Tourette-Patienten und 94,2% der gesunden Kontrollpersonen das BDI. Nicht-gematchte Datensätze wurden zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse der beiden Gruppen erneut eliminiert. Zum Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung bestand bei 12,5% der Tourette-Patienten und 2,5% der gesunden Probanden eine minimale, bei 10% der Patienten und 2,5% der gesunden Probanden eine leichte, bei 2,5% der gesunden Probanden eine mittelschwere und bei 2,5% der Tourette-Patienten eine schwere depressive Symptomatik. Bei Betrachtung der erreichten Punktwerte im BDI im Rahmen der Nachuntersuchung lag die erreichte Punktzahl bei den gesunden Probanden im Mittel bei 2,8 Punkten (0-20 Punkte, SD 4,3), bei den Tourette-Patienten im Mittel bei 6,1 Punkten (0-38 Punkte, SD 7,2). Die Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden bezüglich der erreichten Gesamtpunktzahl waren auch in der zweiten Studienvisite signifikant ($p=0,02$). Es zeigte sich erneut, dass die Tourette-Patienten häufiger unter einer depressiven Symptomatik litten als die gesunde Kontrollgruppe.

Tabelle 19 und Abbildung 7 spiegeln die erreichten Punktwerte der Studienteilnehmer im BDI wieder.

Tabelle 18: Häufigkeiten der erreichten Punktwerte im BDI in der Gruppe der Tourette-Patienten und der gesunden Kontrollpersonen.

	Baseline-Untersuchung <i>N</i> = 46		Follow-up-Untersuchung <i>N</i> = 40	
Punkte	Tourette-Patienten [%]	Gesunde Probanden [%]	Tourette-Patienten [%]	Gesunde Probanden [%]
0-8	56,5	93,5	75,0	92,5
9-13	23,9	4,3	12,5	2,5
14-19	13,1	2,2	10,0	2,5
20-28	4,3	0	0	2,5
29-63	2,2	0	2,5	0

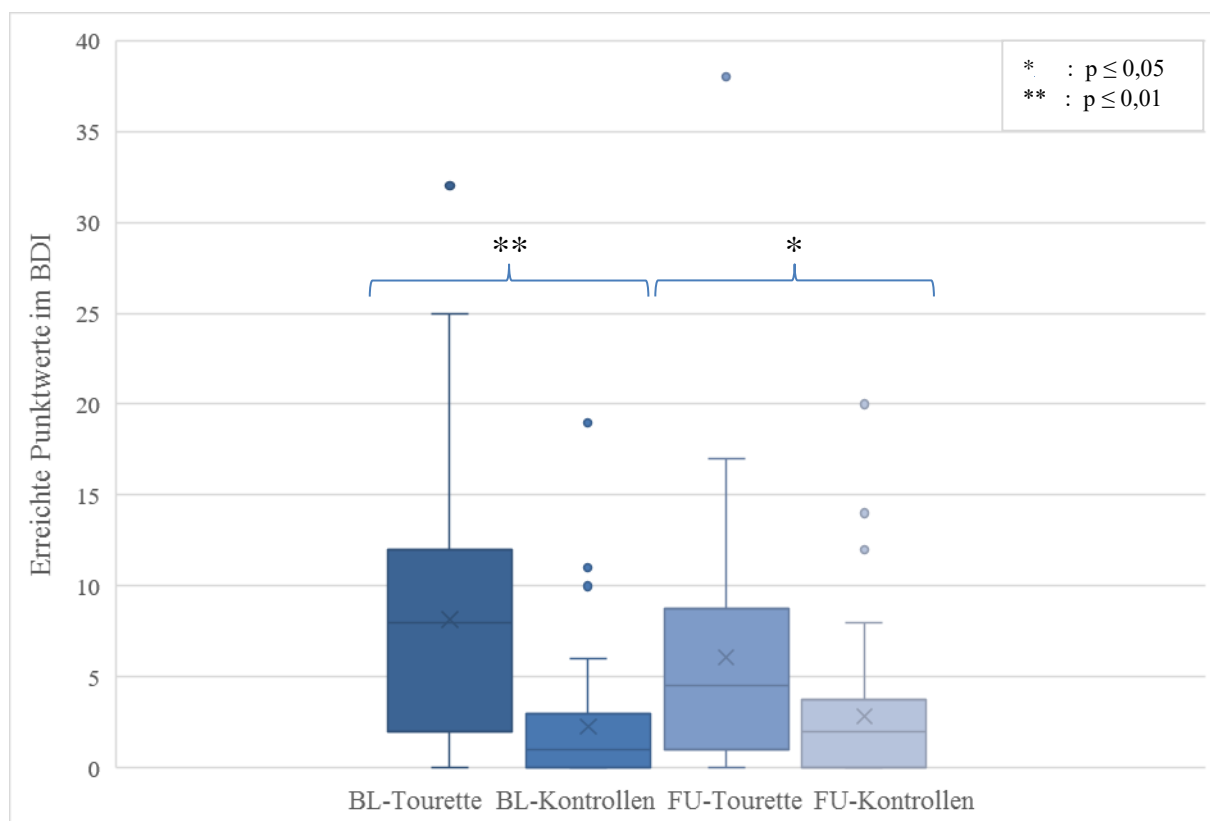
Anmerkung: N = Anzahl, Auswertung: **0-8:** keine Depression, **9-13:** minimale Depression, **14-19:** leichte Depression, **20-28:** mittelschwere Depression, **29-63:** schwere Depression (Hautzinger, Keller und Kühner 2009)

Tabelle 19: Erreichte Punktwerte der gesunden Probanden und der Tourette-Patienten im BDI in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.

	Baseline-Untersuchung <i>N</i> = 46		Follow-up-Untersuchung <i>N</i> = 40	
	Tourette-Patienten	Gesunde Probanden	Tourette-Patienten	Gesunde Probanden
Min	0	0	0	0
Max	32	19	38	20
Mittelwert	8,2	2,3	6,1	2,8
σ	6,8	3,5	7,2	4,3
Gruppenvergleich	t-Test bei unabhängigen Stichproben: $p < 0,01$		t-Test bei unabhängigen Stichproben: $p = 0,02$	

Anmerkung: *N* = Anzahl, σ = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

Abbildung 7: Graphische Darstellung der erreichten Punktwerte der Studienteilnehmer im BDI in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.



VI. PSS-14

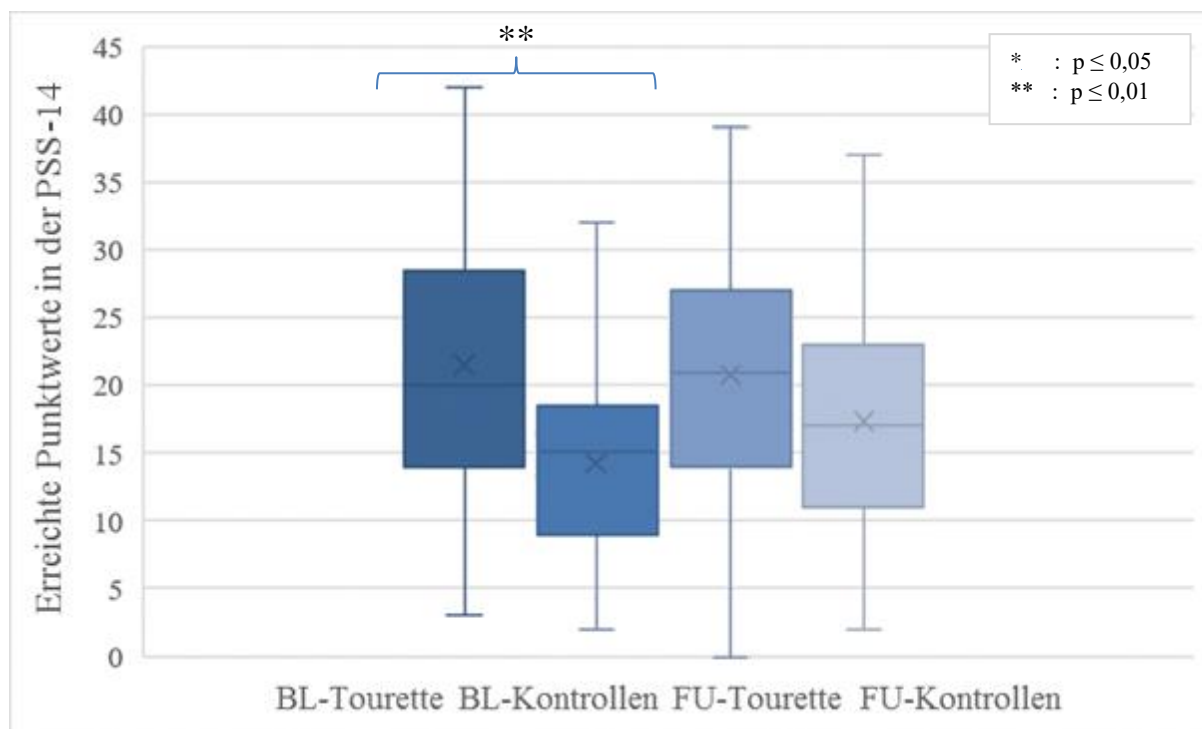
Die PSS-14 diente der Erfassung von Stress unter den Studienteilnehmern ≥ 16 Jahren und wurde in der Aufnahme- und Nachuntersuchung eingesetzt. In der Aufnahmeuntersuchung wurde sie von 86,5% der Tourette-Patienten und 92,3% der gesunden Probanden, in der Nachuntersuchung von 76,9% der Tourette-Patienten und 90,4% der gesunden Probanden ausgefüllt. Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Gruppengröße durch Elimination nicht-gematchter Datensätze aneinander angeglichen. Tabelle 20 und Abbildung 8 veranschaulichen die erreichten Punktwerte der Studienteilnehmer in der PSS-14. In der Baseline-Untersuchung lagen diese bei Tourette-Patienten im Mittel bei 21,5 Punkten (3-42 Punkte, SD 9,7) und bei gesunden Probanden im Mittel bei 14,3 Punkten (2-32 Punkte, SD 7,4). In der Follow-up-Untersuchung erreichten Tourette-Patienten im Mittel 20,7 Punkte (0-39 Punkte, SD 8,6) und gesunde Probanden im Mittel 17,4 Punkte (2-37 Punkte, SD 8,5). Beim Vergleich der erreichten Punktwerte zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden ergaben sich in der Aufnahmeuntersuchung hochsignifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen bezüglich ihrer subjektiven Stressbelastung ($p < 0,01$). Dabei fühlten sich Tourette-Patienten signifikant häufiger „gestresst“. In der Follow-up-Untersuchung waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,09$). Dies ist möglicherweise auf die geringere Fallzahl in der Nachuntersuchung zurückzuführen.

Tabelle 20: Erreichte Punktwerte der Studienteilnehmer in der PSS-14 in der Aufnahme- und Nachuntersuchung.

	Baseline-Untersuchung <i>N</i> = 45		Follow-up-Untersuchung <i>N</i> = 39	
	Tourette-Patienten	Gesunde Probanden	Tourette-Patienten	Gesunde Probanden
Minimum	3	2	0	2
Maximum	42	32	39	37
Mittelwert	21,5	14,3	20,7	17,4
σ	9,7	7,4	8,6	8,5
Gruppenvergleich	t-Test bei unabhängigen Stichproben: $p < 0,01$		t-Test bei unabhängigen Stichproben: $p = 0,09$	

Anmerkung: N = Anzahl, σ = Standardabweichung

Abbildung 8: Graphische Darstellung der erreichten Punktwerte der Studienteilnehmer in der PSS-14 in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.



VII. GTS-QoL

Die GTS-QoL diente der Einschätzung der Lebensqualität der Tourette-Patienten und wurde im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung von 98,1% der Patienten, im Rahmen der Nachuntersuchung von 84,6% der Patienten bearbeitet. Bei der ersten Studienvsiste lagen die erreichten Punktwerte in der GTS-QoL im Mittel bei 21,9 Punkten (0-86 Punkte, SD 19,7), wobei sich Tourette-Patienten innerhalb der 4 Kategorien der GTS-QoL am stärksten durch die Auswirkungen der Erkrankung auf die kognitiven Leistungen in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt fühlten. Auf der visuellen Analogskala zur Beurteilung der subjektiv empfundenen Lebensqualität ergab sich unter den Tourette-Patienten ein Mittelwert von 65,5 Punkten (10-100 Punkte, SD 24,0).

In der Follow-up-Untersuchung lag der erreichte Gesamtwert der Tourette-Patienten in der GTS-QoL im Mittel bei 16,8 Punkten (0-91,7 Punkte, SD 17,0). Auch in der zweiten Studienvsiste zeigte sich, dass eine Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen durch die Ticstörung die Lebensqualität am stärksten minderte. Die subjektive Lebensqualität auf der visuellen Analogskala lag im Mittel bei 69,1 Punkten (0-100 Punkte, SD 23,5).

Tabelle 21, Tabelle 22 und Abbildung 9 geben einen Überblick über die erzielten Punktwerte der Tourette-Patienten in der GTS-QoL in beiden Studienvisiten.

Tabelle 21: Überblick über die erzielten Punktwerte der Tourette-Patienten in der GTS-QoL in der Baseline-Untersuchung.

	Kategorie 1	Kategorie 2	Kategorie 3	Kategorie 4	Gesamt	visuelle Analogskala
Min	0	0	0	0	0	10
Max	86,4	89,3	75	100	86,1	100
Mittelwert	21,6	21,4	15,7	27,5	21,9	65,5
σ	20,8	20,4	18,0	24,3	19,7	24,0

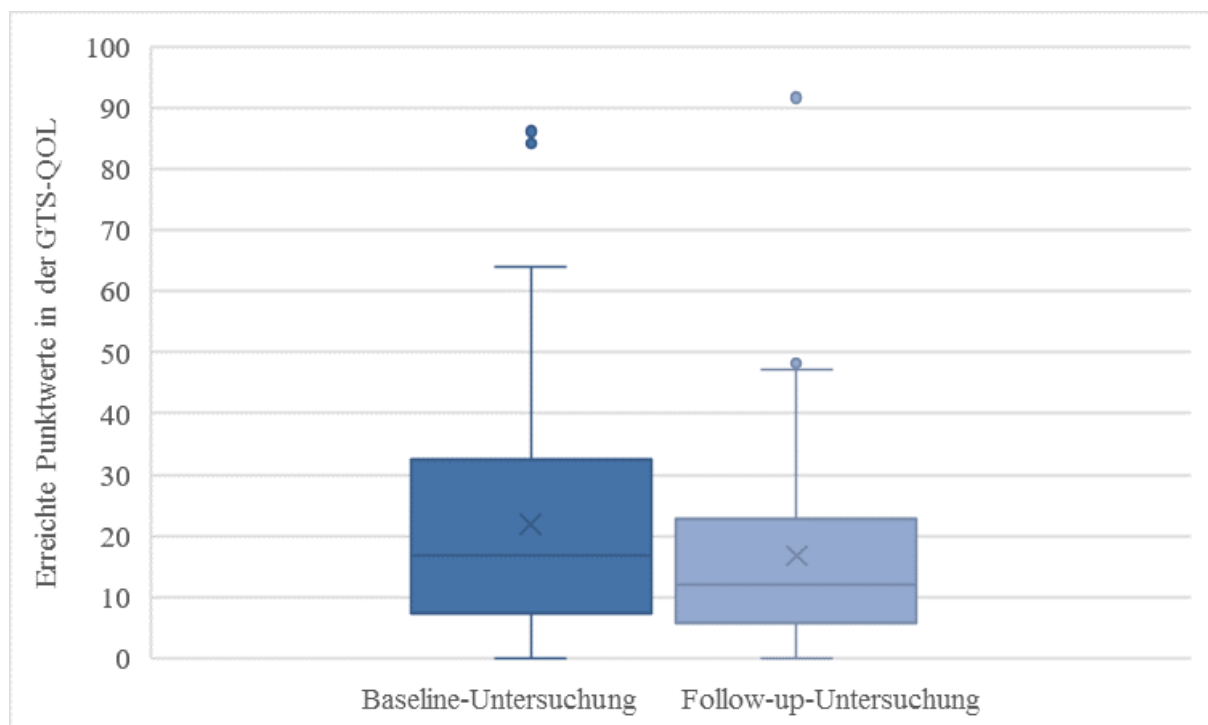
Anmerkung: **Min:** Minimum, **Max:** Maximum, **σ :** Standardabweichung; **Kategorie 1:** Auswirkungen der Erkrankung auf die Psyche, **Kategorie 2:** Auswirkungen der Erkrankung auf die körperlichen und alltagspraktischen Fähigkeiten, **Kategorie 3:** Auswirkungen der Erkrankung auf zwanghaftes Verhalten, **Kategorie 4:** Auswirkungen der Erkrankung auf die kognitiven Leistungen

Tabelle 22: Überblick über die erzielten Punktwerte der Tourette-Patienten in der GTS-QoL in der Follow-up-Untersuchung.

	Kategorie 1	Kategorie 2	Kategorie 3	Kategorie 4	Gesamt	visuelle Analogskala
Min	0	0	0	0	0	0
Max	95,5	96,4	90	75	91,7	100
Mittelwert	14,9	19,2	12,4	19,9	16,8	69,1
σ	17,7	20,6	17,7	17,5	17,0	23,5

Anmerkung: **Min:** Minimum, **Max:** Maximum, **σ :** Standardabweichung; **Kategorie 1:** Auswirkungen der Erkrankung auf die Psyche, **Kategorie 2:** Auswirkungen der Erkrankung auf die körperlichen und alltagspraktischen Fähigkeiten, **Kategorie 3:** Auswirkungen der Erkrankung auf zwanghaftes Verhalten, **Kategorie 4:** Auswirkungen der Erkrankung auf die kognitiven Leistungen

Abbildung 9: Graphische Darstellung der erreichten Punktwerte der Tourette-Patienten in der GTS-QoL in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.



4.2 Prüfung der Hypothesen

4.2.1 Komorbide Symptome, Stress und Lebensqualität

Prüfung der Hypothese 1: Komorbide Symptome gehen mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten einher.

Zur Prüfung dieser Hypothese wurden Korrelationsanalysen zwischen den erreichten Punktwerten der Tourette-Patienten in den Fragebögen M.I.N.I., Y-BOCS, HAM-D und BDI und den erreichten Punktwerten der YGTSS durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Korrelationsanalysen werden im Folgenden aufgezeigt.

M.I.N.I.

Bei der Prüfung eines Zusammenhangs zwischen dem Vorliegen von komorbiden Achse-I-Diagnosen (gemessen anhand des M.I.N.I.) und der Stärke der Ausprägung der Ticstörung (gemessen anhand der YGTSS) bei Tourette-Patienten fanden sich keine signifikanten Korrelationen ($p > 0,05$). Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei $r = 0,16$.

Y-BOCS

Die Korrelationsanalysen hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen einer komorbiden Zwangsstörung (gemessen anhand der Y-BOCS) und der Ausprägung der Ticstörung (gemessen anhand der YGTSS) bei Tourette-Patienten zeigten sich hochsignifikant ($p < 0,01$). Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei 0,53 (BL) bzw. 0,59 (FU). Eine stärker ausgeprägte Zwangsstörung ging dabei mit einer stärkeren Ausprägung der Tics einher.

BDI und HAM-D

Bei der Prüfung eines Zusammenhangs zwischen einer komorbiden depressiven Symptomatik (gemessen anhand des BDI und der HAM-D) und der Stärke der Ausprägung der Ticstörung (gemessen anhand der YGTSS) bei Tourette-Patienten ergab sich eine signifikante Korrelation in Bezug auf diese Parameter. Je ausgeprägter die komorbide depressive Symptomatik, desto stärker war die Ausprägung der Ticstörung. Tabelle 23 auf Seite 94 gibt einen Überblick über die Pearson-Korrelationskoeffizienten sowie die dazugehörigen p -Werte der Analysen.

Prüfung der Hypothese 2: Stress korreliert mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten.

Die Korrelationsanalyse hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der Stressbelastung von Tourette-Patienten (gemessen anhand der PSS-14) und der Ausprägung der Ticstörung (gemessen anhand der YGTSS) ergab eine hochsignifikante Korrelation dieser Parameter ($p < 0,01$). Je höher die subjektive Stressbelastung der Patienten, umso ausgeprägter zeigte sich die Ticstörung. Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag dabei bei $r = 0,40$. Dieser Zusammenhang erwies sich bei Betrachtung der Ergebnisse der Follow-up-Untersuchung als konstant. Auch hier korrelierte eine höhere Stressbelastung der Tourette-Patienten mit höheren Werten in der YGTSS und damit mit einer stärkeren Ausprägung der Tics. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse dieser Parameter sind in Tabelle 23 dargestellt. Nach Anwendung des Bonferroni-Holm-Korrekturverfahrens war der Zusammenhang zwischen der Stärke der Stressbelastung und dem Ausprägungsgrad der Ticstörung in der Baseline-Untersuchung nicht mehr signifikant ($p_{\text{korr.}} = 0,14$). Dennoch dürfte der Zusammenhang von Bedeutung sein. Hierfür spricht auch der konsistent hohe Korrelationskoeffizient in der Follow-up-Untersuchung. Der Zusammenhang zwischen der Stärke der Stressbelastung und der Ausprägung der Ticstörung war in letzterer auch nach der Korrektur nach Bonferroni-Holm noch signifikant ($p_{\text{korr.}} < 0,03$).

Prüfung der Hypothese 3: Eine stärkere Ausprägung der Ticstörung geht mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität der Tourette-Patienten einher.

Die Korrelationsanalyse zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen der Ausprägung der Ticstörung und der Lebensqualität der Tourette-Patienten ergab eine hochsignifikante Korrelation dieser beiden Parameter ($p < 0,01$). Patienten mit einer stärker ausgeprägten Ticstörung waren signifikant stärker in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei $r = 0,56$ (BL) bzw. $r = 0,77$ (FU).

Tabelle 23 gibt eine Übersicht über die Korrelationsanalysen zwischen den Werten der Fragebögen zu komorbider Symptomatik, Stress und Lebensqualität und den Werten der YGTSS in der Gruppe der Tourette-Patienten.

Tabelle 23: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der Fragebogenwerte von M.I.N.I., Y-BOCS, BDI, HAM-D, PSS-14 und GTS-QoL mit den Fragebogenwerten der YGTSS bei Tourette-Patienten.

Fragebögen	YGTSS Baseline-Untersuchung			YGTSS Follow-up-Untersuchung		
	<i>N</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>N</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
M.I.N.I.	52	0,16	0,27	-	-	-
Y-BOCS	51	0,53	0,000	43	0,59	0,000
BDI	46	0,46	0,001	40	0,64	0,000
HAM-D	46	0,44	0,002	40	0,55	0,000
PSS-14	45	0,40	0,006	40	0,57	0,000
GTS-QoL	51	0,56	0,000	44	0,77	0,000

Anmerkung: N = Anzahl, r = Pearson-Korrelationskoeffizient, alle Korrelationen sind signifikant, wenn $p \leq 0,05$.

4.2.2 Cystatin C

Prüfung der Hypothese 4: Bei Tourette-Patienten sind höhere Cystatin C-Werte zu erwarten als bei gesunden Probanden.

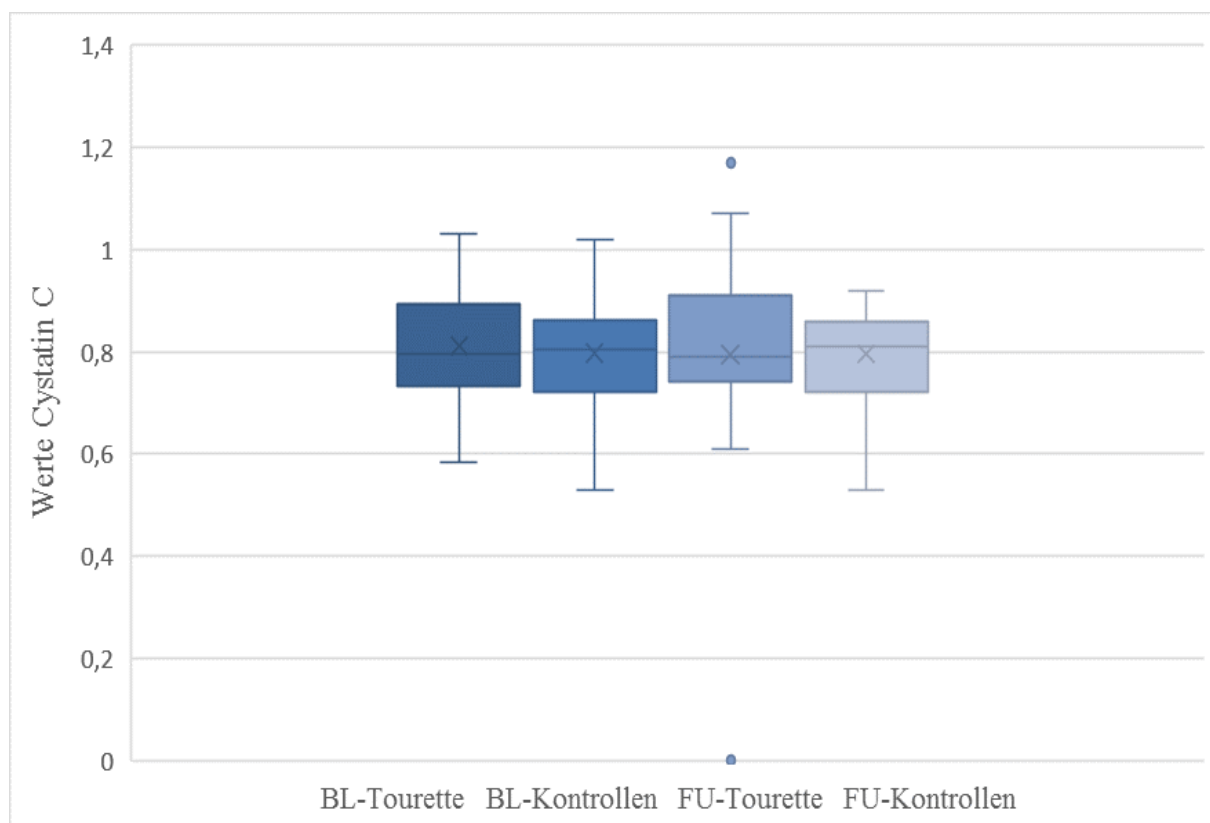
Das Protein Cystatin C wurde im Rahmen der Studie als potentieller Marker für Autoimmunerkrankungen erfasst. Tabelle 24 gibt die gemessenen Werte für Cystatin C unter Tourette-Patienten und gesunden Probanden in beiden Studienvisiten sowie das Signifikanzniveau im Gruppenvergleich an. Im Mittel lagen die gemessenen Werte für Cystatin C bei beiden Gruppen in beiden Untersuchungen bei 0,8 mg/l. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden in Bezug auf die gemessenen Cystatin C-Werte. Abbildung 10 veranschaulicht die gemessenen Cystatin C-Werte der Studienteilnehmer in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.

Tabelle 24: Messwerte des Cystatins C bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.

	Baseline-Untersuchung <i>N</i> = 52		Follow-up-Untersuchung <i>N</i> = 43	
Cystatin C	Tourette-Patienten	Gesunde Probanden	Tourette-Patienten	Gesunde Probanden
Minimum	0,6	0,5	0	0,5
Maximum	1	1	1,2	0,9
Mittelwert	0,8	0,8	0,8	0,8
σ	0,1	0,1	0,2	0,1
Median	0,8	0,8	0,8	0,8
Gruppenvergleich	t-Test bei unabhängigen Stichproben: $p = 0,49$		t-Test bei unabhängigen Stichproben: $p = 0,96$	

Anmerkung: N = Anzahl, σ = Standardabweichung

Abbildung 10: Graphische Darstellung der gemessenen Werte für Cystatin C der Studienteilnehmer in beiden Studienvisiten.



4.2.3 Rachenabstriche

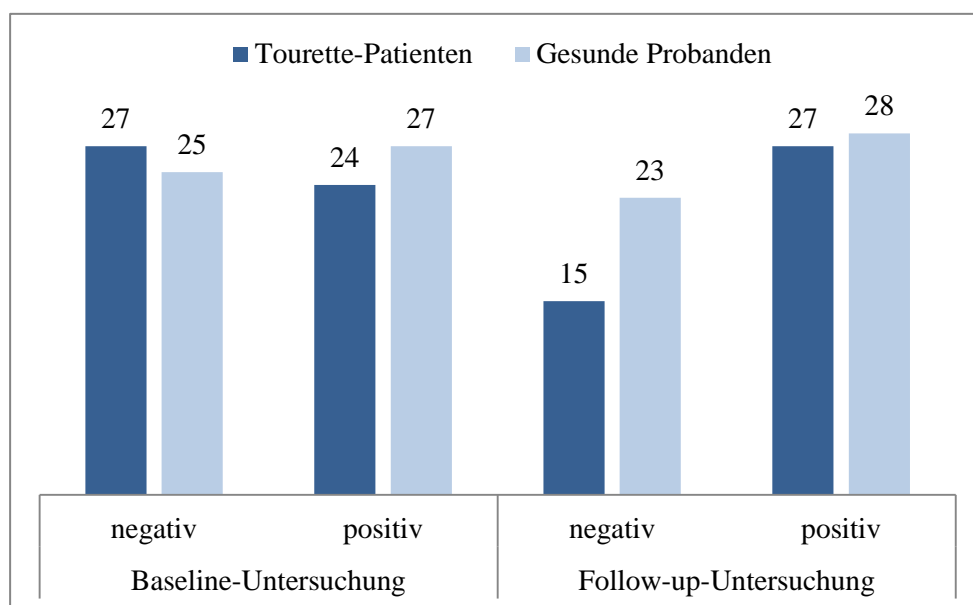
Prüfung der Hypothese 5: Tourette-Patienten weisen häufiger als gesunde Probanden positive Rachenabstriche, insbesondere für Streptokokken, auf.

Rachenabstriche wurden im Rahmen beider Studienvisiten durchgeführt und anschließend auf verschiedene bakterielle Erreger untersucht. Vor allem Streptokokkeninfektionen sollten so nachgewiesen werden. Ein Abstrich wurde bei Wachstum von pathologischen, nicht zur Mundflora zählenden Keimen als positiv bewertet. In der Aufnahmeuntersuchung verweigerte ein Tourette-Patient die Abstrichentnahme, sodass Rachenabstriche bei 51 Tourette-Patienten und 52 gesunden Probanden entnommen wurden. Dabei waren 51,9% der Abstriche von gesunden Probanden und 47,1% der Abstriche von Tourette-Patienten positiv. Bei gesunden Probanden konnten überwiegend Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus* (44,2%) sowie Streptokokken (7,7%) der Gruppe A (1,9%) oder B (5,8%) nachgewiesen werden. Bei Tourette-Patienten fanden sich ebenso vorwiegend Methicillin-sensibler *Staphylococcus aureus* (37,3%), koagulasenegative Staphylokokken (3,9%) und Streptokokken der Gruppe B (2%). Ein Patient war positiv für Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus*. Zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden ergaben sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Rachenabstriche auf pathogene Erreger (*chi²-Test*: $\chi^2 (df)=0,24 (1)$; *Fisher-Test*: $p=0,70$).

Im Rahmen der Nachuntersuchung wurden Rachenabstriche an 51 gesunden Probanden und 42 Tourette-Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse fielen ähnlich aus. 54,9% der gesunden Probanden und 64,3% der Tourette-Patienten wiesen positive Abstriche auf. Bei gesunden Probanden wurden in 43,1% der Fälle Staphylokokken, insbesondere der Methicillin-sensible *Staphylococcus aureus* (41,2%), in 7,8% der Fälle Streptokokken der Gruppe B (2%), der Gruppe C (3,9%) und der Gruppe G (2%) sowie in 3,9% der Fälle das Bakterium *Serratia marcescens* nachgewiesen. Bei Tourette-Patienten waren die Rachenabstriche ebenfalls positiv für Staphylokokken (61,9%), darunter für den Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (55,3%), den Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (2,6%) und koagulasenegative Staphylokokken (7,1%) sowie für Streptokokken der Gruppe B (2,6%). Auch in der Follow-up-Untersuchung waren die Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse der Rachenabstriche im Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden nicht signifikant (*chi²-Test*: $\chi^2 (df)=0,84 (1)$; *Fisher-Test*: $p=0,40$). Bei Nachweis von Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* wurden die betroffenen Patienten einer Therapie mit Mupirocin-Nasensalbe zugeführt.

Abbildung 11 gibt einen Überblick über die Verteilung negativer und positiver Rachenabstriche unter den Studienteilnehmern. Eine genaue Auflistung der Befunde der Rachenabstriche ist im Anhang VI einsehbar.

Abbildung 11: Graphische Darstellung der Verteilung der negativen und positiven Rachenabstriche unter den Studienteilnehmern in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.



4.2.4 Antikörpertiter

Prüfung der Hypothese 6: Tourette-Patienten weisen häufiger positive Antistaphylolysin- α -Titer auf als gesunde Probanden.

In Tabelle 25 ist die Verteilung negativer und positiver Antistaphylolysin- α -Titer bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden sowie die Signifikanz der Unterschiede im Gruppenvergleich angegeben. Bei positiven Titern wurde analog zu den Streptokokken-Antikörpertitern zwischen akut und chronisch erhöhten Titern unterschieden. 13,7% der Tourette-Patienten und 5,9% der gesunden Probanden wiesen akut erhöhte Antistaphylolysin- α -Titer auf. Bei keinem Tourette-Patienten und 3,9% der gesunden Probanden waren die Titer chronisch erhöht. Insgesamt fanden sich bei 13,7% der Patienten mit Tourette-Syndrom und 9,8% der gesunden Probanden erhöhte Antistaphylolysin- α -Titer. Bei Betrachtung der Antistaphylolysin- α -Titer im Gruppenvergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden ($p > 0,05$).

Tabelle 25: Verteilung negativer und positiver Antistaphyloysin- α -Titer bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden.

	Tourette-Patienten <i>N</i> = 51				Gesunde Probanden <i>N</i> = 51				Gruppenvergleich		
	positiv			negativ	positiv			negativ	Fisher-Test		
	akut	chronisch	gesamt		akut	chronisch	gesamt		akut	chronisch	gesamt
ASTA	7	0	7	44	3	2	5	46	<i>p</i> = 0,32	<i>p</i> = 0,50	<i>p</i> = 0,76

Anmerkung: N = Anzahl, ASTA = Antistaphylolysin- α

Prüfung der Hypothese 7: Bei Tourette-Patienten lassen sich höhere bzw. häufiger positive Streptokokken-Antikörpertiter nachweisen als bei gesunden Probanden.

Die Streptokokken-Antikörper *Antistreptolysin O (ASLO)* und *Anti-DNase B (ADNS)* wurden in beiden Studienvisiten bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden bestimmt. Tabelle 26 zeigt die Anzahl der Personen mit negativen und positiven Titern für Antistreptolysin O und/oder Anti-DNase B sowie die Signifikanz der Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen gesunden Probanden und Tourette-Patienten für diesen Parameter. In der Gruppe der gesunden Probanden hatten insgesamt 53,8% erhöhte Streptokokken-Antikörpertiter, unter den Tourette-Patienten waren es 38,5%. Weiterhin wurde zwischen akut und chronisch erhöhten Streptokokken-Antikörpertitern differenziert und die ASLO- und ADNS-Titer sowohl gemeinsam als auch jeweils einzeln betrachtet. In der Gruppe der Tourette-Patienten wiesen 7,7% akut und 23,1% chronisch erhöhte ASLO-Titer auf. Die ADNS-Titer waren bei 3,8% akut und bei 11,5% der Tourette-Patienten chronisch erhöht. Fasste man die ASLO- und ADNS-Titer zusammen, so zeigten 9,6% akut erhöhte und 28,8% der Patienten mit Tourette-Syndrom chronisch erhöhte Streptokokken-Antikörpertiter. In der Gruppe der gesunden Probanden fanden sich bei 1,9% der Probanden akut und bei 42,3% chronisch erhöhte ASLO-Titer sowie bei 3,8% der Probanden akut und bei 30,8% chronisch erhöhte ADNS-Titer. Insgesamt wiesen 5,8% der gesunden Probanden akut und 48,1% chronisch erhöhte Streptokokken-Antikörpertiter auf. Bei gemeinsamer Betrachtung der ASLO- und ADNS-Titer sowie alleiniger Betrachtung der ASLO-Titer ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden, wobei gesunde Probanden tendenziell häufiger positive ASLO-Titer bzw. Streptokokken-Antikörpertiter aufwiesen als Tourette-Patienten. Beim Vergleich der gesamten bzw. chronisch erhöhten ADNS-Titer zwischen den beiden Gruppen fanden sich dagegen

signifikante Unterschiede. Gesunde Probanden zeigten signifikant häufiger als Tourette-Patienten pathologisch erhöhte ADNS-Titer. Dieser Zusammenhang ist mit Vorsicht zu betrachten, da nach α -Adjustierung das Signifikanzniveau nicht mehr erreicht wurde und er damit durch Zufall bedingt sein könnte ($p_{\text{kor.}} = 0,88$).

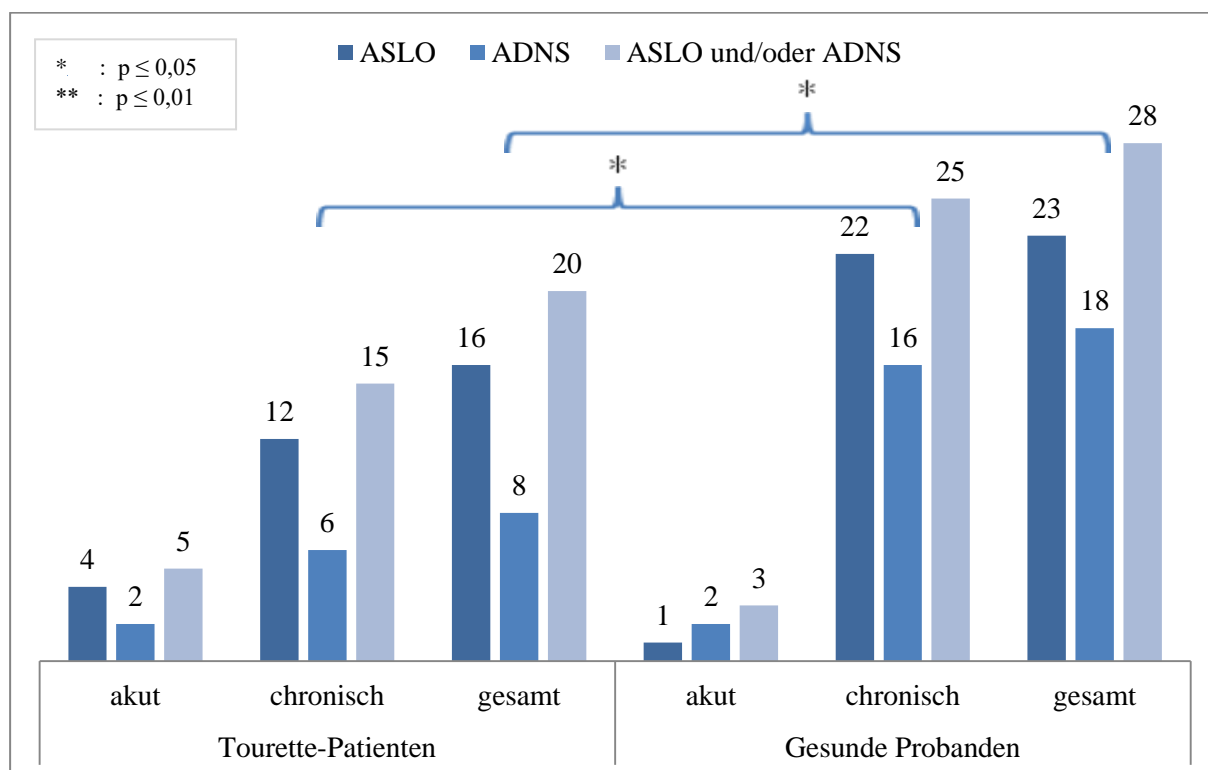
Abbildung 12 veranschaulicht die Verteilung akut, chronisch und insgesamt pathologisch erhöhter Streptokokken-Antikörpertiter bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden.

Tabelle 26: Überblick über die Anzahl negativer und positiver Streptokokken-Antikörpertiter bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden.

Streptokokken-Antikörper-Titer	Tourette-Patienten <i>N</i> = 52				Gesunde Probanden <i>N</i> = 52				Gruppenvergleich		
	positiv			negativ	positiv			negativ	Fisher-Test		
	akut	chronisch	gesamt		akut	chronisch	gesamt		akut	chronisch	gesamt
ASLO	4	12	16	36	1	22	23	29	$p = 0,36$	$p = 0,06$	$p = 0,22$
ADNS	2	6	8	44	2	16	18	34	$p = 1,00$	$p = 0,03$	$p = 0,04$
ASLO und/oder ADNS	5	15	20	32	3	25	28	24	$p = 0,72$	$p = 0,07$	$p = 0,17$

Anmerkung: N = Anzahl, ASLO = Antistreptolysin O, ADNS = Anti-DNase B

Abbildung 12: Graphische Darstellung der Verteilung akut und chronisch positiver Streptokokken-Antikörpertiter bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden.



Weiterhin wurden die Streptokokken-Antikörpertiter deskriptiv betrachtet und die Mittelwerte der Antistreptolysin O- und Anti-DNase B-Titer für beide Gruppen ermittelt. In der Gruppe der gesunden Probanden fanden sich Antistreptolysin O-Titer von im Mittel 355,7 IU/ml (59,3-1670 IU/ml, SD 346,3) in der Baseline- und Antistreptolysin O-Titer von im Mittel 287,7 IU/ml (27,6-977 IU/ml, SD 240,6) in der Follow-up-Untersuchung. Der Median lag in der ersten Studienvisite bei 252 IU/ml, in der zweiten bei 228,5 IU/ml. Tourette-Patienten wiesen Antistreptolysin O-Titer von gemittelt 291,4 IU/ml (54,8-1440 IU/ml, SD 301) in der Aufnahme- und Antistreptolysin O-Titer von gemittelt 282,3 IU/ml (54,4-1110 IU/ml, SD 267,8) in der Nachuntersuchung auf. Der Median lag in der Baseline-Untersuchung bei 173,5 IU/ml, in der Follow-up-Untersuchung bei 168,5 IU/ml. Im Gruppenvergleich zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Höhe der Antistreptolysin O-Titer. Tendenziell zeigten sich bei gesunden Probanden in beiden Untersuchungen höhere ASLO-Titer als bei Tourette-Patienten.

Bei Betrachtung der Anti-DNase B-Titer ergaben sich ähnliche Auffälligkeiten. In der Baseline-Untersuchung lagen die Anti-DNase B-Titer im Mittel bei 290,5 U/ml (72,7-688 U/ml, SD 181) bei gesunden Probanden und bei 192,9 U/ml (79,6-552 U/ml, SD 116,9) bei Tourette-Patienten. Bei den gesunden Probanden ergab sich ein Median von 271,5 U/ml, bei den Tourette-Patienten ein Median von 156,5 U/ml. In der Follow-up-Untersuchung wiesen gesunde Probanden Anti-DNase B-Titer von gemittelt 237,3 U/ml (79,3-795 U/ml, SD 185,3) und Tourette-Patienten Anti-DNase B-Titer von gemittelt 174,5 U/ml (79,6-495 U/ml, SD 106,7) auf. Der Median lag hier bei gesunden Probanden bei 190 U/ml und bei Tourette-Patienten bei 135 U/ml. Beim Vergleich der Höhe der Anti-DNase B-Titer zwischen den beiden Gruppen zeigten sich in der Baseline-Untersuchung signifikante Unterschiede ($p=0,05$). Gesunde Probanden wiesen dabei im Mittel signifikant höhere Anti-DNase B-Titer auf. In der Follow-up-Untersuchung waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen möglicherweise aufgrund der geringeren Fallzahl nicht mehr signifikant. Nach Betrachtung der Korrektur nach Bonferroni-Holm bei der Baseline-Untersuchung bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Anti-DNase B-Titer zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden mehr ($p_{\text{korrr.}}=1,0$).

Tabelle 27 und Tabelle 28 verdeutlichen die erreichten Werte der Streptokokken-Antikörpertiter bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden in beiden Studienvisiten und geben die Signifikanz der Unterschiede zwischen den beiden Gruppen wieder. Die Abbildungen 13 und 14 veranschaulichen die erreichten Werte der Antistreptolysin O- und Anti-DNase B-Titer der Studienteilnehmer in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.

Tabelle 27: Erreichte Werte der Antistreptolysin O-Titer bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.

	Baseline-Untersuchung <i>N</i> = 30		Follow-up-Untersuchung <i>N</i> = 24	
ASLO-Titer	Tourette-Patienten	Gesunde Probanden	Tourette-Patienten	Gesunde Probanden
Minimum	54,8	59,3	54,4	27,6
Maximum	1440	1670	1110	977
Mittelwert	291,4	355,7	282,3	287,7
σ	301	346,3	267,8	240,6
Median	173,5	252	168,5	228,5
Gruppenvergleich	t-Test bei unabhängigen Stichproben: $p = 0,45$		t-Test bei unabhängigen Stichproben: $p = 0,94$	

Anmerkung: N = Anzahl, ASLO = Antistreptolysin O, σ = Standardabweichung

Abbildung 13: Graphische Darstellung der erreichten Werte der Antistreptolysin O-Titer der Studienteilnehmer in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.

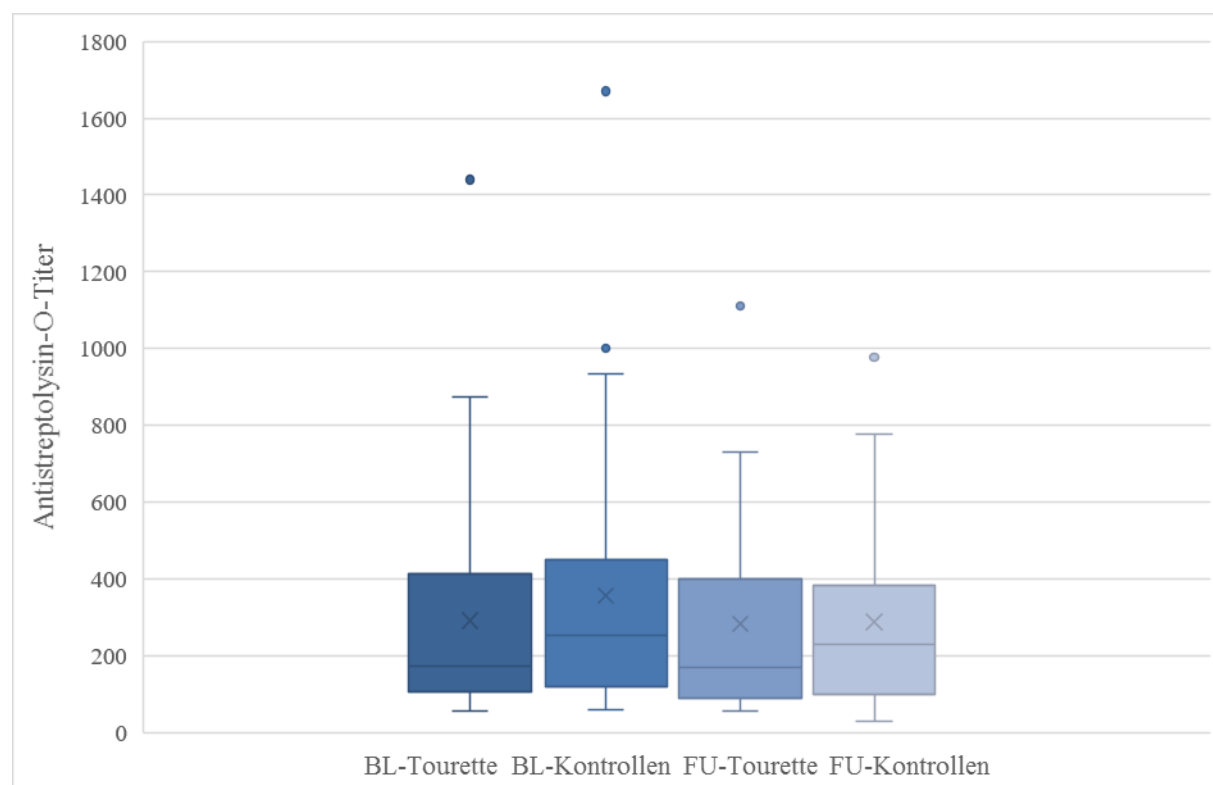
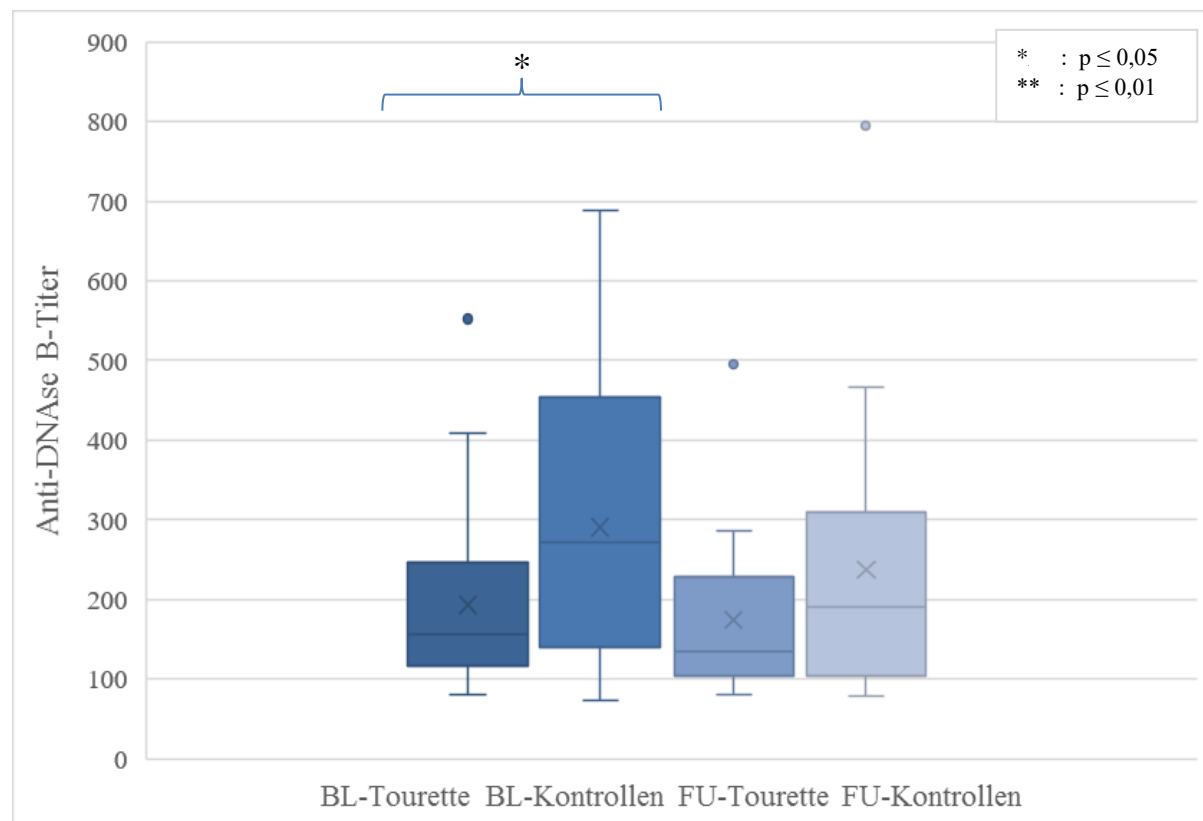


Tabelle 28: Erreichte Werte der Anti-DNase B-Titer bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.

	Baseline-Untersuchung <i>N</i> = 20		Follow-up-Untersuchung <i>N</i> = 16	
ADNS-Titer	Tourette-Patienten	Gesunde Probanden	Tourette-Patienten	Gesunde Probanden
Minimum	79,6	72,7	79,6	79,3
Maximum	552,0	688,0	495,0	795,0
Mittelwert	192,9	290,5	174,5	237,3
σ	116,9	181,0	106,7	185,3
Median	156,5	271,5	135,0	190,0
Gruppenvergleich	t-Test bei unabhängigen Stichproben: $p = 0,05$		t-Test bei unabhängigen Stichproben: $p = 0,25$	

Anmerkung: N = Anzahl, ADNS = Anti-DNase B, σ = Standardabweichung

Abbildung 14: Graphische Darstellung der erreichten Werte der Anti-DNase B-Titer der Studienteilnehmer in Baseline- und Follow-up-Untersuchung.



Post-Hoc-Analysen

Da gesunde Probanden im Mittel höhere Streptokokken-Antikörpertiter bzw. häufiger positive Streptokokken-Antikörpertiter aufwiesen als Tourette-Patienten und dies den Erwartungen widersprach, wurde post hoc nach Unterschieden zwischen den beiden Gruppen sowie möglichen Ursachen, die einen Einfluss auf das Immunsystem der Tourette-Patienten haben könnten, gesucht.

Im Unterschied zu gesunden Probanden erhielten 51,9% der Tourette-Patienten eine psychiatrische Medikation mit Antipsychotika. Da bei Einnahme dieser Substanzgruppe ein immunmodulatorischer Effekt bekannt ist (Pollmächer et al. 2000), bestand der Verdacht, dass diese Medikation die Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter der Tourette-Patienten beeinflusst haben könnte. Dieser Verdacht konnte jedoch nicht bestätigt werden. 37% der Patienten, die mit Antipsychotika therapiert wurden, und 40% der Patienten ohne Einnahme von Antipsychotika waren bei gemeinsamer Betrachtung der ASLO- und ADNS-Titer titerpositiv. Die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen waren im Fisher-Test und im t-Test nicht signifikant. Tabelle 29 gibt einen Überblick über die Häufigkeit negativer und positiver Antikörpertiter bei mit Antipsychotika medizierten und nicht medizierten Tourette-Patienten. Tabelle 30 zeigt die Höhe der ASLO- und ADNS-Titer der Tourette-Patienten in Abhängigkeit der Einnahme von Antipsychotika. Die Einnahme von Antipsychotika schien in unserer Studie keinerlei Einfluss auf die Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter zu haben.

Tabelle 29: Häufigkeit negativer und positiver Antikörpertiter bei mit Antipsychotika medizierten und nicht medizierten Tourette-Patienten.

Streptokokken-Antikörpertiter	Einnahme von Antipsychotika <i>N</i> = 27				Keine Einnahme von Antipsychotika <i>N</i> = 25				Gruppenvergleich		
	positiv			negativ	positiv			negativ	Fisher-Test		
	akut	chronisch	gesamt		akut	chronisch	gesamt		akut	chronisch	gesamt
ASLO	2	5	7	20	2	7	9	16	<i>p</i> = 1,00	<i>p</i> = 0,52	<i>p</i> = 0,55
ADNS	1	3	4	23	1	3	4	21	<i>p</i> = 1,00	<i>p</i> = 1,00	<i>p</i> = 1,00
ASLO und/oder ADNS	3	7	10	17	2	8	10	15	<i>p</i> = 1,00	<i>p</i> = 0,76	<i>p</i> = 1,00

Anmerkung: N = Anzahl, ASLO = Antistreptolysin O, ADNS = Anti-DNase B

Tabelle 30: Höhe der ASLO- und ADNS-Titer der Tourette-Patienten in Abhängigkeit der Einnahme von Antipsychotika.

	ASLO_BL (IU/ml)		ASLO_FU (IU/ml)		ADNS_BL (U/ml)		ADNS_FU (U/ml)	
	ø AP	AP	ø AP	AP	ø AP	AP	ø AP	AP
N	45	15	36	12	28	12	22	10
M	350,0	244,2	303,8	228,7	259,5	200,0	205,9	205,7
σ	354,2	193,2	268,2	193,7	169,6	124,8	168,1	117,4
GV	t-Test bei unabhängigen Stichproben: $t(58) = 1,10; p = 0,28$		t-Test bei unabhängigen Stichproben: $t(46) = 0,89; p = 0,38$		t-Test bei unabhängigen Stichproben: $t(38) = 1,09; p = 0,28$		t-Test bei unabhängigen Stichproben: $t(30) = 0,00; p = 1,00$	

Anmerkung: N = Anzahl, M = Mittelwert, σ = Standardabweichung, GV = Gruppenvergleich, AP = Einnahme von Antipsychotika, ASLO = Antistreptolysin O, ADNS = Anti-DNase B, BL = Baseline-Untersuchung, FU = Follow-up-Untersuchung

Auch das Alkaloid Nikotin scheint die zelluläre und humorale Immunantwort zu verändern (Holt 1987; Arnson, Shoenfeld und Amital 2010). Aus diesem Grund wurde post hoc ebenfalls ein potentieller Einfluss des Nikotinkonsums der Studienteilnehmer auf die Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter mittels zweifaktorieller univariater Varianzanalyse (ANOVA) untersucht. Dabei zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Faktors Rauchen auf die Höhe der ASLO-Titer der Studienteilnehmer unabhängig von deren Diagnose hinsichtlich des Tourette-Syndroms (BL: *M Nichtraucher* = 328,11 IU/ml, *SD* = 353,22 IU/ml, *M Raucher* = 305,33 IU/ml, *SD* = 164,69 IU/ml, $F(1) = 0,04$, $p = 0,85$; FU: *M Nichtraucher* = 285,79 IU/ml, *SD* = 267,00 IU/ml, *M Raucher* = 281,00 IU/ml, *SD* = 169,42 IU/ml, $F(1) = 0,01$, $p = 0,93$). Auch bei Betrachtung der ASLO-Titer in Abhängigkeit von der Diagnose der Studienteilnehmer lag keine signifikante Interaktion des Faktors Rauchen mit der Höhe der ASLO-Titer vor (*Diagnose***Raucher*: BL: $F(1) = 0,14$, $p = 0,72$; FU: $F(1) = 0,05$, $p = 0,83$). Im Hinblick auf einen Einfluss des Nikotinkonsums auf die Höhe der ADNS-Titer der Raucher und Nichtraucher dieser Studie unabhängig von deren Diagnose ergaben sich dagegen signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich (BL: *M Nichtraucher* = 224,08 U/ml, *SD* = 139,48 U/ml, *M Raucher* = 302,22 U/ml, *SD* = 209,52 U/ml, $F(1) = 7,74$, $p < 0,01$; FU: *M Nichtraucher* = 194,49 U/ml, *SD* = 113,60 U/ml, *M Raucher* = 267,28 U/ml, *SD* = 299,77 U/ml, $F(1) = 17,04$, $p < 0,01$). Bei Betrachtung des Einflusses des Nikotinkonsums auf die Höhe der ADNS-Titer in Abhängigkeit der Diagnose der Studienteilnehmer zeigte sich ebenfalls eine signifikante Interaktion dieser Parameter (*Diagnose***Raucher*: BL: $F(1) =$

11,13, $p < 0,01$; FU: $F(1) = 24,22$, $p < 0,01$). Im Gegensatz zu den Nichtrauchern ergaben sich bei den Rauchern der Studie auffällige Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden (Raucher: BL: M Tourette-Patienten = 172,67 U/ml, $SD = 57,07$ U/ml, M gesunde Probanden = 561,33 U/ml, $SD = 128,02$ U/ml; FU: M Tourette-Patienten = 135,35 U/ml, $SD = 61,45$ U/ml, M gesunde Probanden = 795,00 U/ml, $SD = \text{keine Angabe möglich, da } N = 1$). Rauchende gesunde Probanden wiesen dabei im Mittel deutlich höhere ADNS-Titer auf als rauchende Tourette-Patienten.

Prüfung der Hypothese 8: Höhere Streptokokken-Antikörpertiter gehen mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten einher.

Zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen der Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter Antistreptolysin O und Anti-DNase B und der Stärke der Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Diese erbrachten weder für die Ergebnisse der Baseline- noch der Follow-up-Untersuchung signifikante Korrelationen zwischen der Höhe der Antistreptolysin O-Titer und den erreichten Punktwerten der Tourette-Patienten in der YGTSS. In Bezug auf die Anti-DNase B-Titer ergab sich für die Werte der Follow-up-Untersuchung eine signifikante negative Korrelation zwischen der Höhe der ADNS-Titer und der Stärke der Ausprägung der Ticstörung. In der Baseline-Untersuchung hatte sich diese Korrelation trotz der größeren Fallzahl als nicht signifikant erwiesen und sollte daher differenziert betrachtet werden. Auch nach Anwendung des Bonferroni-Holm-Korrekturverfahrens zeigte sich keine signifikante Korrelation für die Werte der Anti-DNase B-Titer mit den Punktwerten der YGTSS der Follow-up-Untersuchung mehr ($p_{\text{korrt.}} = 1,0$).

Tabelle 31 und Tabelle 32 verdeutlichen die Ergebnisse der Korrelationsanalysen für Baseline- und Follow-up-Untersuchung.

Tabelle 31: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der Streptokokken-Antikörpertiter mit den Fragebogenwerten der YGTSS bei Tourette-Patienten in der Baseline-Untersuchung.

	YGTSS Baseline-Untersuchung		
	N	r	p
ASLO_Baseline-Untersuchung	30	-0,15	0,43
ADNS_Baseline-Untersuchung	20	-0,25	0,29

Anmerkung: N = Anzahl, r = Pearson-Korrelationskoeffizient, alle Korrelationen sind signifikant, wenn $p \leq 0,05$.

ASLO = Antistreptolysin O, ADNS = Anti-DNase B

Tabelle 32: Ergebnisse der Korrelationsanalysen der Streptokokken-Antikörpertiter mit den Fragebogenwerten der YGTSS bei Tourette-Patienten in der Follow-up-Untersuchung.

	YGTSS Follow-up-Untersuchung		
	<i>N</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
ASLO_Follow-up-Untersuchung	24	-0,15	0,47
ADNS_Follow-up-Untersuchung	16	-0,51	0,05

Anmerkung: N = Anzahl, r = Pearson-Korrelationskoeffizient, alle Korrelationen sind signifikant, wenn $p \leq 0,05$.

ASLO = Antistreptolysin O, ADNS = Anti-DNase B

Prüfung der Hypothese 9: Tourette-Patienten weisen höhere bzw. häufiger positive Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin auf als gesunde Probanden.

Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden potentielle Antikörper gegen das Protein Ezrin mittels ELISA bestimmt. Die Ergebnisse wurden zunächst deskriptiv betrachtet. In der Gruppe der gesunden Probanden zeigten sich Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin von im Mittel 0,3 (-0,1-1,0, SD 0,2), in der Gruppe der Tourette-Patienten von im Mittel 0,4 (-0,3-0,9, SD 0,2). Der Median lag in beiden Gruppen bei 0,4. Im Gruppenvergleich ergaben sich hinsichtlich der Höhe der Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin keine signifikanten Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen ($p=0,61$).

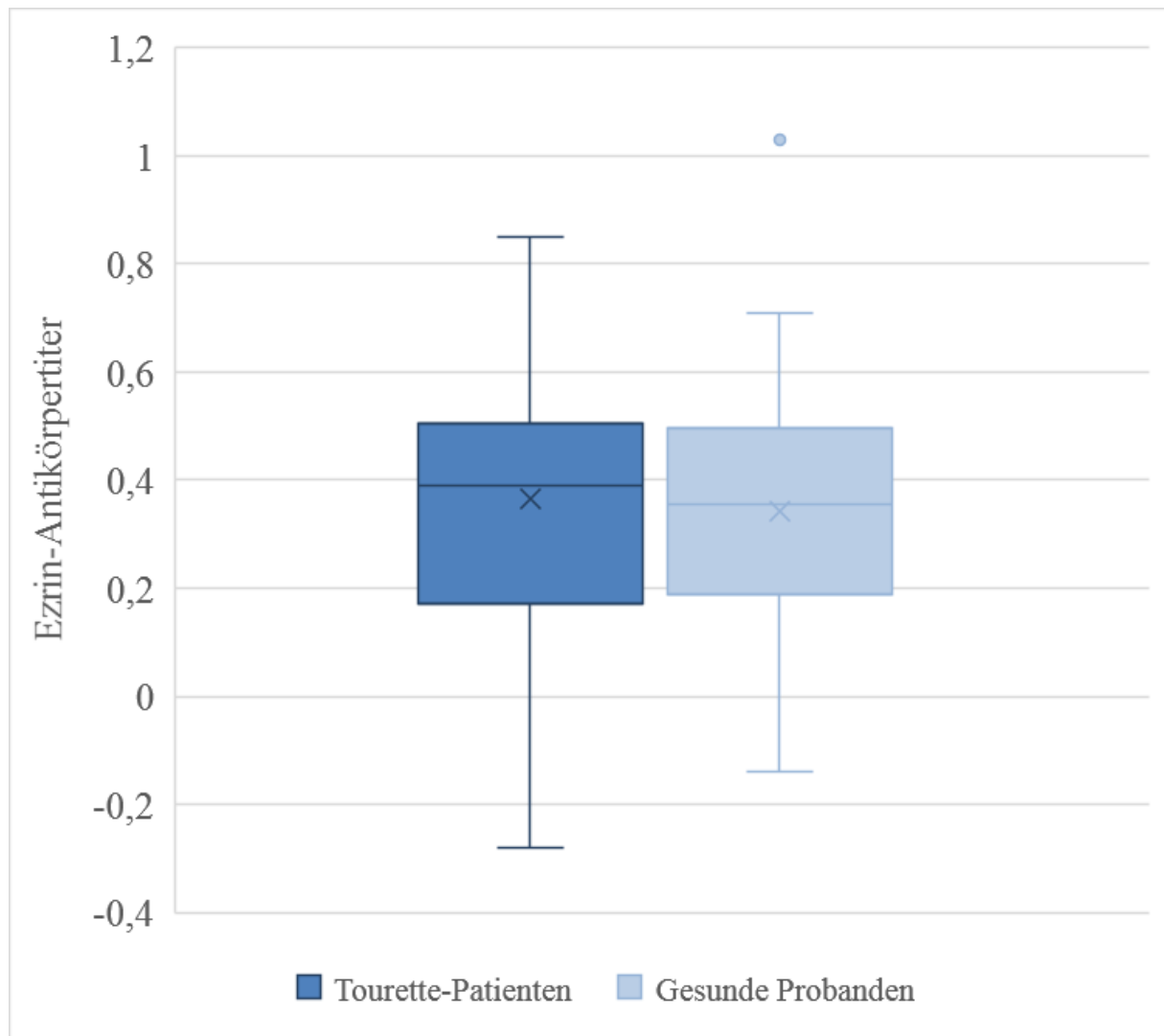
Tabelle 33 und Abbildung 15 veranschaulichen die Verteilung der gemessenen Ezrin-Antikörpertiter in den beiden Gruppen und geben die Signifikanz der Unterschiede zwischen der Gruppe der Tourette-Patienten und der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden wieder.

Tabelle 33: Verteilung der gemessenen Ezrin-Antikörpertiter bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden.

Ezrin-Antikörpertiter	Minimum	Maximum	Mittelwert	σ	Median	Gruppenvergleich
Tourette-Patienten N = 52	-0,3	0,9	0,4	0,2	0,4	t-Test bei unabhängigen Stichproben: $p = 0,61$
gesunde Kontrollen N = 52	-0,1	1,0	0,3	0,2	0,4	

Anmerkung: N = Anzahl, σ = Standardabweichung

Abbildung 15: Graphische Darstellung der Verteilung der Ezrin-Antikörpertiter in der Gruppe der Tourette-Patienten und in der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden.



Neben der deskriptiven Betrachtung der Messwerte wurde auch eine dichotome Kategorisierung derselben in positive und negative Antikörpertiter durchgeführt. Dies diente der Untersuchung der Häufigkeit positiver Ezrin-Antikörpertiter in der Gruppe der Tourette-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Ein positiver Antikörpertiter lag dabei bei einem Wert von ≥ 2 Standardabweichungen zum Mittelwert der optischen Dichte der gesunden Kontrollgruppe vor. 3 Tourette-Patienten und 1 gesunde Kontrollperson wiesen danach einen positiven Titer gegen das Protein Ezrin auf. Im χ^2 -Test sowie im exakten Test nach Fisher waren keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit positiver Ezrin-Antikörpertiter zwischen den beiden Gruppen zu verzeichnen (χ^2 -Test: $\chi^2 (df) = 1,0$ (1); Fisher-Test: $p = 0,62$).

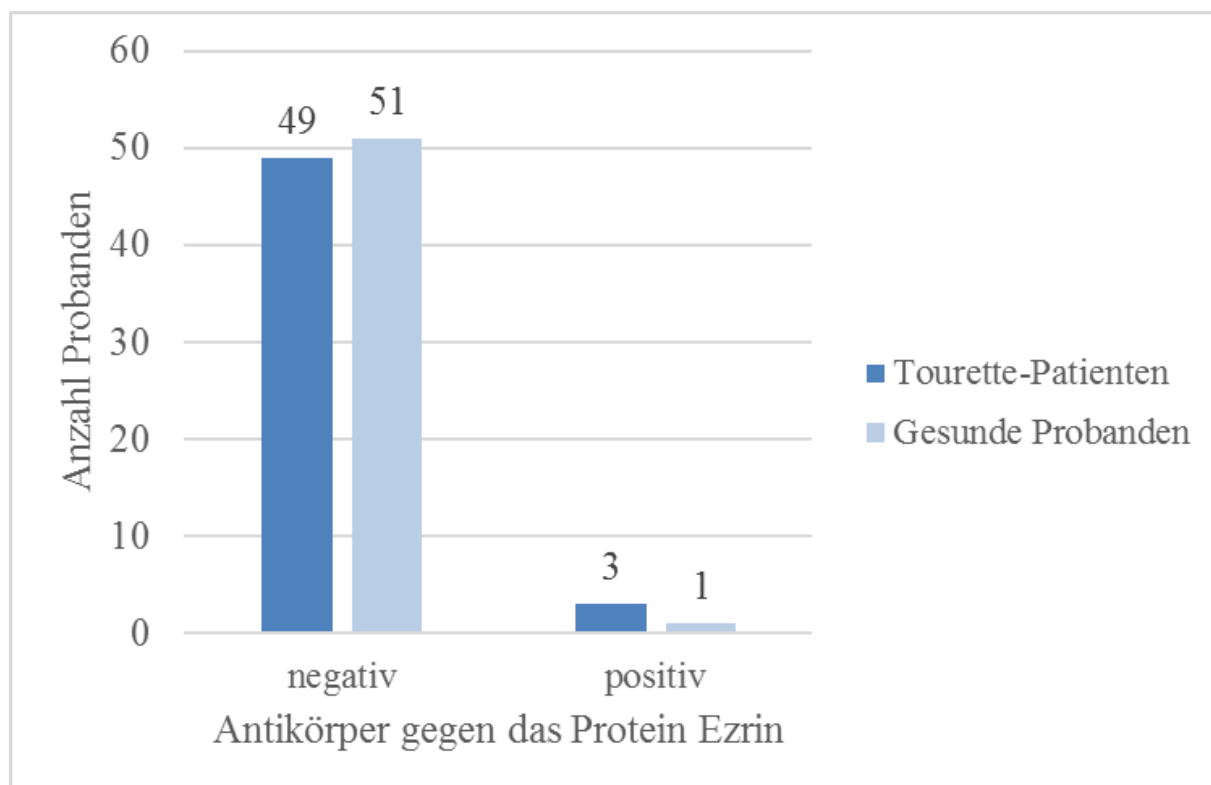
Tabelle 34 zeigt die Anzahl der Personen mit negativen und positiven Antikörpertitern gegen das Protein Ezrin sowie die Signifikanz der Unterschiede im Gruppenvergleich für diesen Parameter. Abbildung 16 gibt einen Überblick über die Verteilung der negativen und positiven Ezrin-Antikörpertiter zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 34: Überblick über die Anzahl negativer und positiver Ezrin-Antikörpertiter bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden.

Ezrin-Antikörpertiter	Tourette-Patienten [N] <i>N</i> = 52	Gesunde Probanden [N] <i>N</i> = 52
positiv	3	1
negativ	49	51
Gruppenvergleich	<i>chi</i> ² -Test: χ^2 (<i>df</i>) = 1,0 (1); Fisher-Test: <i>p</i> = 0,62	

Anmerkung: N = Anzahl, df = Freiheitsgrade

Abbildung 16: Graphische Darstellung der Verteilung negativer und positiver Ezrin-Antikörpertiter in der Gruppe der Tourette-Patienten und in der Gruppe der gesunden Kontrollpersonen.



Post-Hoc-Analysen

Die Richtigkeit unserer Hypothesen vorausgesetzt, wäre eine positive Korrelation zwischen den Streptokokken-Antikörpertitern Antistreptolysin O und Anti-DNase B und den Antikörpertitern gegen das Protein Ezrin wahrscheinlich. Daher wurden diesbezüglich post hoc Korrelationsanalysen durchgeführt. Weiterhin wurde post hoc ein potentieller Zusammenhang zwischen den Ezrin-Antikörpertitern und den Antistaphyloysin- α -Titern sowie den Konzentrationen des Proteins Cystatin C bei Tourette-Patienten und vergleichend bei gesunden Probanden untersucht. Es zeigte sich dabei eine signifikante positive Korrelation zwischen der Höhe der Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin und der Höhe der Anti-DNase B-Titer in der Gruppe der Tourette-Patienten ($p = 0,02$). Zwischen der Höhe der Ezrin-Antikörpertiter und der Höhe der Antistreptolysin O-Titer, der Höhe der Antistaphyloysin- α -Titer und den Konzentrationen des Proteins Cystatin C ergaben sich in beiden Gruppen keine signifikanten Korrelationen. Jedoch bestand bei den Tourette-Patienten hinsichtlich der Korrelation zwischen den Konzentrationen des Proteins Cystatin C und den Antikörpertitern gegen das Protein Ezrin eine Tendenz zur Signifikanz ($p = 0,08$).

Tabelle 35 veranschaulicht die Ergebnisse dieser Korrelationsanalysen.

Tabelle 35: Überblick über die Korrelationsanalysen der Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin mit den Streptokokken-Antikörpertitern ASLO und ADNS, den Antistaphyloysin- α -Titern sowie dem Protein Cystatin C bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden.

	Ezrin-Antikörper					
	Tourette-Patienten			Gesunde Probanden		
	<i>N</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>N</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Cystatin C	52	0,24	0,08	52	-0,09	0,55
ASLO	30	0,06	0,76	30	0,02	0,93
ADNS	20	0,54	0,02	20	-0,17	0,48
ASTA	51	0,06	0,70	52	-0,04	0,79

Anmerkung: N = Anzahl, r = Pearson-Korrelationskoeffizient, alle Korrelationen sind signifikant, wenn $p \leq 0,05$.

ASLO = Antistreptolysin O, ADNS = Anti-DNase B, ASTA = Antistaphyloysin- α

Prüfung der Hypothese 10: Höhere Ezrin-Antikörpertiter gehen mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten einher.

Die Prüfung eines Zusammenhangs zwischen der Höhe der Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin und der Stärke der Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten, gemessen anhand der YGTSS, wurde mit Hilfe einer Korrelationsanalyse durchgeführt. Es ergab sich dabei keine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der erreichten Punktwerte der Tourette-Patienten in der YGTSS und der Höhe der Ezrin-Antikörpertiter ($p > 0,05$). Der Pearson-Korrelationskoeffizient lag bei $r = 0,08$. Tabelle 36 verdeutlicht die Ergebnisse der Korrelationsanalyse dieser beiden Parameter.

Tabelle 36: Ergebnisse der Korrelationsanalyse der Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin mit den erreichten Punktwerten der Tourette-Patienten in der YGTSS.

	YGTSS		
	<i>N</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Ezrin-Antikörpertiter	52	0,08	0,59

Anmerkung: N = Anzahl, r = Pearson-Korrelationskoeffizient, alle Korrelationen sind signifikant, wenn $p \leq 0,05$.
YGTSS = Yale Global Tic Severity Scale

5 Diskussion

In diesem Abschnitt werden zunächst methodische Stärken und Schwachpunkte der Studie aufgezeigt. Anschließend werden die Ergebnisse der einzelnen Hypothesen vor dem theoretischen Hintergrund und in Bezug auf bisherige empirische Untersuchungen diskutiert. Zuletzt soll der Nutzen dieser Arbeit für zukünftige Studien dieses Forschungsbereichs erläutert und ein Anstoß für einen weiteren Ausbau dieses Forschungsschwerpunktes gegeben werden.

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studienkollektiv

Es wurden 52 Tourette-Patienten und 52 gesunde Probanden in die Studie eingeschlossen. Die Tourette-Patienten unseres Studienkollektivs unterschieden sich von den gesunden Probanden signifikant durch die Einnahme psychiatrischer Medikation, durch eine häufiger positive Familienanamnese für psychiatrische Erkrankungen, insbesondere für Ticstörungen, durch ein häufigeres Auftreten psychiatrischer Begleiterkrankungen und von Erkrankungen der Schilddrüse sowie durch eine höhere subjektive Stressbelastung. Unter Tourette-Patienten fand sich außerdem eine tendenziell höhere Neigung zu atopischen Erkrankungen. Die gesunden Probanden dagegen konsumierten im Vergleich zur Gruppe der Tourette-Patienten signifikant häufiger Alkohol und hatten tendenziell häufiger mindestens einmal in ihrem Leben Drogen eingenommen. Diese Gruppenunterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollprobanden könnten einen Effekt auf die Ergebnisse dieser Studie ausgeübt haben. Keine Unterschiede ergaben sich dagegen zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Nationalität, ihres sozialen Status, des Nikotinkonsums, dem Auftreten somatischer Erkrankungen insgesamt sowie der somatischen Medikation.

Die Tourette-Patienten und gesunden Probanden dieser Studie waren nach Alter und Geschlecht gematcht, d.h. sie bildeten jeweils mit einer Toleranz von ± 1 Jahr übereinstimmende Paare. Bei acht Ausnahmen musste dieser Toleranzbereich erweitert werden und betrug bis zu maximal 27,5 Monate, da sich vor allem bei minderjährigen Patienten die Rekrutierung alters- und geschlechtsgematchter gesunder Probanden als schwierig erwies. Im Gruppenvergleich lagen keine signifikanten Unterschiede in der Alters-

und Geschlechtsverteilung vor. Insgesamt nahmen jedoch mehr Männer (80,8%) an der Studie teil. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Tourette-Syndrom etwa viermal häufiger bei Jungen als bei Mädchen auftritt (David E. Comings und Brenda G. Comings 1985; Tanner und Goldman 1997; Freeman et al. 2000). Die Geschlechterverteilung war innerhalb unseres Studienkollektivs somit nicht ausgewogen. Durch das Angleichen der beiden Gruppen hinsichtlich des Geschlechterverhältnisses aneinander erklären sich Gruppenunterschiede hierdurch dennoch nicht.

Während des gesamten Studienzeitraums wurden abwechselnd Tourette-Patienten und gesunde Probanden untersucht. Dadurch konnte ein Einfluss jahreszeitlicher Schwankungen auf die Ergebnisse reduziert und eine Häufung von Laborfehlern vermieden werden. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie waren unter anderem der anamnestische Ausschluss eines aktuellen Infektes innerhalb des letzten Monats sowie der anamnestische Ausschluss von Autoimmunerkrankungen. Bei einer Tourette-Patientin konnte der vorgegebene Abstand von einem Monat zwischen dem Infekt und dem Zeitpunkt der Follow-up-Untersuchung nicht gewahrt werden, wobei zum Zeitpunkt der Untersuchung weder anamnestisch noch inspektorisch Zeichen eines Infektes vorlagen. Die anschließend serologisch erhobenen Antikörpertiter dieser Patientin zeigten sich nicht pathologisch erhöht. Eine andere Tourette-Patientin gab an, unter der autoimmunen Erkrankung Hashimoto-Thyreoiditis zu leiden. Aufgrund fehlender entzündlicher Aktivität der Schilddrüsenerkrankung sowie einer Wertung der Erkrankung als endogene autoimmune Erkrankung konnte die Patientin dennoch mit in die Studie eingeschlossen werden.

Erwähnt werden muss auch, dass bei zwei rekrutierten gesunden Probanden dieser Studie Ticstörungen in der Familie bekannt waren. Unter dem Gesichtspunkt, dass das Tourette-Syndrom eine genetische Komponente aufweist (Price et al. 1985) und in unserer Studie potentiell genetisch festgelegte autoimmune Prozesse des Tourette-Syndroms untersucht wurden, scheint dieser Konfundereffekt problematisch.

Einen bedeutenden Schwachpunkt dieser Studie stellt zudem die Tatsache dar, dass unser Studienkollektiv überwiegend aus erwachsenen Tourette-Patienten bestand. Da sich das Tourette-Syndrom meist bereits im Kindesalter manifestiert und sich die Symptomatik im jungen Erwachsenenalter häufig spontan bessert (Ludolph et al. 2013), könnten die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten nicht repräsentativ für die Grundgesamtheit der Tourette-Patienten sein.

5.1.2 Fragebögen

In unserer Studie wurden Fragebögen zur Erfassung des Schweregrades der Ticstörung, der Komorbiditäten, der subjektiven Stressbelastung und der Lebensqualität angewandt (siehe 3.2.1). Sie dienten der genauen Dokumentation der klinischen Symptomatik und Lebensqualität der Tourette-Patienten sowie der Dokumentation der Stressbelastung aller Studienteilnehmer und dem Screening der Studienteilnehmer auf komorbide Symptome. Auffälligkeiten in den Fragebögen M.I.N.I., Y-BOCS, BDI und HAM-D wurden nicht als Diagnose, sondern als Hinweis für die Präsenz einer ausgeprägten klinischen Symptomatik im explorierten Bereich gewertet. Durch den Einsatz von Fragebögen sollte ein objektiver Vergleich der beiden Teilnehmergruppen ermöglicht werden. Die Erfüllung der allgemeinen Hauptgütekriterien von Fragebögen, nämlich deren Objektivität, Reliabilität und Validität, muss dazu gewährleistet sein. Im Folgenden wird diskutiert, inwiefern die in der Studie verwendeten Fragebögen diese Hauptgütekriterien erfüllen. Weiterhin werden Faktoren, die zu einer Verzerrung der mittels Fragebögen erhobenen Daten geführt haben könnten, aufgezeigt.

Die Objektivität bei den eingesetzten Fragebogenverfahren PSS-14, GTS-QoL bzw. dem psychometrischen Test BDI ist hoch, da die Quantifizierung des Merkmals über festgelegte Prozeduren erfolgt, teilweise eine Normierung anhand einer Eichstichprobe vorliegt (BDI) und das Ergebnis damit nicht von einer potentiell subjektiv beeinflussten Entscheidung des Untersuchers abhängig ist. Auch bei den strukturierten bzw. semi-strukturierten Interviews YGTSS, HAM-D, Y-BOCS und M.I.N.I. ist durch die strukturierte Vorgehensweise und die Aufspaltung in differenzierte Beurteilungskategorien eine relativ hohe Objektivität zu erwarten.

Zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung bei Tourette-Patienten kam die YGTSS zur Anwendung. Die YGTSS ist ein validierter und reliabler Fragebogen, der sich zur Einschätzung der Schwere der Ticstörung von Tourette-Patienten eignet (Storch et al. 2005). Dank vorgegebener Kriterien zu den durchzuführenden Beobachtungen und einer Skala, die festlegt, welche Merkmalsausprägung welchem Wert der Skala entspricht, erfüllt die YGTSS auch das Hauptgütekriterium der Objektivität.

Das M.I.N.I. wurde zum Screening auf Achse-I-Diagnosen bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden eingesetzt. Die Ergebnisse von Lecrubier und Kollegen belegen eine gute Validität und Reliabilität dieses vollstrukturierten psychiatrischen Interviews (Lecrubier et al. 1997). Vollstrukturierte Interviews begünstigen außerdem eine größtmögliche

Objektivität bei der Testung der zu untersuchenden Parameter (Mueller und Segal 2014). Das M.I.N.I. liefert jedoch nur Hinweise auf eventuell bestehende psychische Erkrankungen. Eine psychiatrische Diagnosestellung nur anhand dieses Fragebogens ist nicht möglich.

Die *Y-BOCS* wurde im Rahmen dieser Studie bei Tourette-Patienten zur Evaluation einer komorbiden Zwangserkrankung angewandt. Sie verfügt über eine gute Validität und Reliabilität (Goodman et al. 1989b; Goodman et al. 1989a; Kim, Dysken und Kuskowski 1990). Unabhängig von der Anzahl und Art der Zwangssymptome erlaubt sie eine Beurteilung des Schweregrads der Zwangsstörung bei Patienten mit unterschiedlicher Symptomatik. Als halbstrukturiertes Interview erleichtert sie ebenso eine objektive Testdurchführung (Mueller und Segal 2014).

Zur Erfassung einer depressiven Symptomatik wurden die *HAM-D* bei Tourette-Patienten und das *BDI* bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen eingesetzt. Die *HAM-D* stand in den letzten Jahren mangels standardisierter Interpretationsrichtlinien, nicht ausreichender psychometrischer Eigenschaften sowie der Existenz zahlreicher verschiedener Versionen stark unter Kritik (Bagby et al. 2004; Kriston und Wolff 2011). Dennoch ist die *HAM-D* heutzutage, vielleicht auch dank einiger Standardisierungsversuche, noch immer eine der weltweit am häufigsten genutzten Ratingskalen zur Bestimmung des Schweregrads depressiver Störungen im klinischen Alltag (Williams 2001). Sie ist jedoch vor allem zur Messung von Veränderungen der Symptomatik im Verlauf und weniger zur Diagnosestellung einer Depression geeignet (Assion und Vollmoeller 2006). Das *BDI* weist eine gute interne Konsistenz (Cronbachs Alpha $\geq 0,84$), eine hohe Inhaltsvalidität und eine gute Diskrimination zwischen unterschiedlichen Schweregraden der Depression auf (C. Kühner et al. 2007). Zwischen den erreichten Werten psychiatrischer Patienten in der *HAM-D* und im *BDI* besteht eine hohe Korrelation (Beck, Steer und Carbin 1988).

Zur Erhebung der subjektiven Stressbelastung von Tourette-Patienten und gesunden Probanden kam die *PSS-14* zum Einsatz, die durch eine akzeptable Validität und Reliabilität mit einem Cronbachs Alpha von $> 0,70$ gekennzeichnet ist (S. Cohen, Tom Kamarck und Robin Mermelstein 1983; Lee 2012). Als Selbsteurteilungsfragebogen ist das Kriterium der Objektivität ebenfalls gut erfüllt.

Die *GTS-QoL* zur Beurteilung der Lebensqualität in der Gruppe der Tourette-Patienten verfügt ebenfalls über eine gute Validität und Reliabilität mit einem Cronbachs Alpha von $\geq 0,80$ (A. E. Cavanna et al. 2008). Auch bei der *GTS-QoL* handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen, sodass hier ebenso Objektivität gegeben ist.

Generell muss bei der Interpretation der Ergebnisse von Fragebögen ein potentielles Bias durch verschiedene Antworttendenzen der Befragten sowie durch Interviewer- oder Anwesenheitseffekte beachtet werden. Die häufig auftretende Tendenz der Befragten im Sinne sozialer Erwünschtheit zu antworten, stellt einen wichtigen Faktor dar, der zu Verzerrungen der mittels Fragebögen erhobenen Daten führen kann. Um die eigene Person möglichst positiv darzustellen, werden bei kritischen bzw. als gesellschaftlich sensibel gewerteten Fragen sozial erwünschte Antworten gegeben, die sich nicht oder nur teilweise mit der eigentlichen Antwort des Befragten decken (Paulhus 2002). Dabei weisen Frauen, Personen mit höherem Bildungsniveau und ältere Personen eine stärker ausgeprägte Antworttendenz im Sinne sozialer Erwünschtheit auf als Männer, Personen mit niedrigem Bildungsniveau oder jüngere Personen (Preisendörfer und Wolter 2014). Die Zusage von Anonymität kann das Phänomen der sozialen Erwünschtheit zwar abschwächen, es jedoch nicht vollständig verhindern. In dieser Studie war die Anonymität der Untersuchung gewährleistet, da keine Daten an dritte Personen weitergegeben wurden.

Ein weiteres Problem bei der Datenerhebung durch Fragebögen ergibt sich aus der Neigung mancher Personen, auf Ratingskalen nur Extremwerte = „Tendenz zur Milde/Härte“ anzugeben (Greenleaf 1992), während andere Personen wiederum bei der Bearbeitung von Fragebögen mit Ratingskalen eine „Tendenz zur Mitte“ aufweisen (Bogner und Landrock 2014). Ältere Personen und solche mit geringerem Bildungsniveau oder geringerem Einkommen scheinen dabei besonders zu Extremantworten zu tendieren (Greenleaf 1992).

Die Anwesenheit eines Interviewers bei der Bearbeitung von Fragebögen kann positive und negative Auswirkungen haben. Einerseits kann der Interviewer bei unklaren Antworten des Befragten selbst nachhaken und steht dem Befragten wiederum für Nachfragen bei unklaren Fragestellungen oder Antwortmöglichkeiten zur Verfügung. Andererseits können bestimmte Verhaltensweisen des Interviewers wie beispielsweise das nicht neutrale Vorlesen von Fragen und/oder Antwortkategorien oder das nicht korrekte Dokumentieren der erhaltenen Antworten zu Verzerrungen der Ergebnisse der Fragebögen führen. Die Anwesenheit eines Interviewers birgt stets das Risiko, dass dieser die Antworten der Befragten unbewusst seinen Erwartungen entsprechend in eine bestimmte Richtung lenkt (Mangione, Fowler und Louis 1992).

Die Durchführung der Fragebögen bei Kindern in unserer Studie erfolgte in Anwesenheit einer Begleitperson. Dies kann das Auftreten von Anwesenheitseffekten bei den Befragten bewirken (Lois 2015). Die Anwesenheit einer dritten Person kann sowohl positive als auch negative Auswirkungen auf das Antwortverhalten der Befragten haben. Eltern können

beispielsweise kontrollieren, ob zutreffende Angaben gemacht werden bzw. dem Kind helfen, sich an Dinge zu erinnern und so zu einer Verbesserung der Datenqualität beitragen. Es ergeben sich bei der Anwesenheit Dritter jedoch auch methodische Probleme, da das Phänomen der sozialen Erwünschtheit hierdurch verstärkt werden kann (Bogner und Landrock 2014; Lutyńska 1969).

Ein Einfluss der Antworttendenzen der Befragten sowie von Interviewer- und Anwesenheitseffekten auf die Ergebnisse der mittels Fragebögen erhobenen Daten ist in unserer Studie nicht auszuschließen. Ein Bias der Ergebnisse der Fragebögen durch Antworttendenzen der Studienteilnehmer aufgrund ihres sozialen Status sowie der Alters- und Geschlechtsverteilung ist jedoch wenig wahrscheinlich, da diesbezüglich keine Gruppenunterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen bestanden. Dagegen könnten Interviewer- und Anwesenheitseffekte die Ergebnisse der erhobenen Daten beeinflusst haben, da keine Blindstudie vorlag und Kinder die Fragebögen in Anwesenheit einer Begleitperson bearbeiteten. Zur Erfüllung des Hauptgütekriteriums „Objektivität“ muss die Datenerhebung mittels Fragebögen unabhängig von den Rahmenbedingungen sein, d.h. die Durchführung der Fragebögen, ihre Auswertung und Interpretation der Ergebnisse darf nicht durch subjektive Einflüsse verzerrt werden. Die Tatsache, dass die Datenerhebung durch vier verschiedene Personen erfolgte, könnte die Objektivität der Ergebnisse der Fragebögen dieser Studie beeinträchtigt und Interviewereffekte verstärkt haben.

5.1.3 Rachenabstriche

Rachenabstriche wurden bei allen Studienteilnehmern sowohl in der Baseline- als auch in der Follow-up-Untersuchung entnommen und anschließend in das Labor der Bakteriologie der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München gebracht. Dort wurden sie wie unter 3.2.2 beschrieben analysiert. Die in dieser Studie verwendeten Rachenabstriche eSwab der Firma Copan werden im klinischen Alltag zur mikrobiologischen Diagnostik standardmäßig eingesetzt (van Horn et al. 2008). Auch die Anzüchtung der Erreger auf Columbia-Schafblut-Agar und MacConkey-Agar sowie die Anreicherung der Erreger in Tryptiase-Soy-Yeast-Bouillon entspricht mikrobiologischen Standards. Die Nachweissensitivität für β -hämolysierende Streptokokken der Gruppe A durch Entnahme eines Rachenabstrichs und Ausstreichen des Abstrichs auf Blutagar liegt bei korrekter Durchführung bei 90-95% (Gerber 1984). Der Pastorex Strep Test zur Bestimmung der Gruppenantigene von β -hämolysierenden Streptokokken, der Pastorex Staph plus Test zur

Differenzierung zwischen koagulasepositiven und koagulasenegativen Staphylokokken und die „Bunte Reihe“ zur Identifizierung der Art oder Gattung bakterieller Erreger sind anerkannte, routinemäßig eingesetzte Verfahren der Mikrobiologie (Miksits et al. 2005; Fournier et al. 1993). Der Pastorex Strep Test verfügt dabei über eine diagnostische Sensitivität von 100% für den Nachweis der Gruppenantigene A, B, C und G sowie über eine diagnostische Spezifität von 100 % für die Gruppenantigene A und G, von 98,2% für das Gruppenantigen B und von 90,9% für das Gruppenantigen C (Bio-Rad Laboratories 2017). Beim Pastorex Staph plus Test liegt die Nachweissensitivität für koagulasepositive Staphylokokken bei 98,7% und die Spezifität bei 95,7% (van Griethuysen et al. 2001). Für die Fragestellungen dieser Studie waren insbesondere β -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe A von Interesse, die somit mit einer Sensitivität von mindestens 90% erfasst wurden.

5.1.4 Serologische Daten

Die in dieser Studie bestimmten serologischen Parameter wurden auf Basis bereits veröffentlichter Studien zum Tourette-Syndrom, den PANDAS und anderen Autoimmunerkrankungen sowie einer Studie, die Ezrin als potentielles Autoantigen bei Streptokokken-induzierter Psoriasis zeigte, ausgewählt. Die im Rahmen der Studie durchgeführten Blutentnahmen erfolgten in der Regel vormittags. In einigen Fällen, vor allem in der Gruppe der gesunden Probanden, konnten die Blutentnahmen jedoch aus zeitlichen Gründen erst am Nachmittag oder Abend stattfinden. Aufgrund der tageszeitlichen Schwankungen der Kortisolkonzentrationen (Weitzman et al. 1971; Debono et al. 2009) und der immunmodulatorischen Wirkung des Kortisols (Weston, Claman und Krueger 1973) ist ein Einfluss des Abnahmezeitpunktes auf die serologisch erhobenen Parameter dieser Studie nicht völlig auszuschließen. Nach der Blutentnahme wurden die Proben schnellstmöglich in das Labor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München gebracht. Dort wurden die zu untersuchenden Parameter anhand gut etablierter, verlässlicher Methoden (Crowther 2001; Haklar 2018) (siehe 3.2.3) bestimmt. Die Erfassung der Antikörper gegen das Protein Ezrin erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt mittels ELISA aus den bei -25°C - -30°C tiefgefrorenen Seren. Dabei waren die ältesten Proben zum Zeitpunkt der Bestimmung bereits rund 4 Jahre eingefroren. Aufgrund dieser langen Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Durchführung des ELISAs lässt sich nicht ausschließen, dass potentielle, im Serum vorhandene Antikörper gegen das Protein Ezrin zum Zeitpunkt der labortechnischen Erfassung an Aktivität verloren hatten und damit

vermindert nachweisbar waren. Da jedoch sowohl die Proben der Tourette-Patienten als auch die der gesunden Kontrollpersonen dabei gleichen Bedingungen unterlagen, ist zumindest von einer Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen den beiden Gruppen auszugehen.

Auch der selbst entwickelte ELISA zur Bestimmung der Ezrin-Antikörper wies eine Reihe an Limitationen auf. Generell sollten bei der Entwicklung eines quantitativen ELISAs folgende Faktoren beachtet werden: die Inter- und Intra-Assay-Reproduzierbarkeit, die Linearität der Verdünnung, der Parallelismus, die Wiederfindungsrate, die Empfindlichkeit des Tests und seine Spezifität (ThermoFisher Scientific group 2016). Da keine Kalibrierungsseren in ausreichender Menge zur Verfügung standen, konnten nicht alle diese Gütekriterien überprüft und ermittelt werden. Bei dem vorliegenden selbst entwickelten ELISA zur Bestimmung der Ezrin-Antikörpertiter handelt es sich deshalb um einen semiquantitativen ELISA. Dabei dienten die Messwerte der Gruppe der gesunden Probanden als Referenzprobe. Eine erhöhte Antikörperkonzentration wurde angenommen, wenn der gemessene Wert einer Probe mehr als zwei Standardabweichungen vom Mittelwert der Referenzstichprobe in positiver Richtung abwich.

Die einzelnen Gütekriterien eines ELISAs werden im Folgenden beschrieben:

Die *Intra-Assay-Reproduzierbarkeit* beschreibt dabei die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse zwischen den einzelnen Wells einer Mikrotiterplatte, während die *Inter-Assay-Reproduzierbarkeit* die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse der einzelnen Wells zwischen verschiedenen Mikrotiterplatten, die an einem oder an verschiedenen Tagen verwendet wurden, bezeichnet. Im durchgeführten ELISA wurden alle Seren auf der jeweiligen Mikrotiterplatte als Duplikate getestet. Betrug der Variationskoeffizient zwischen den beiden Wells, in denen sich dieselbe Probe befand, mehr als 10%, so wurde die Probe als nicht valide gewertet und die Messung wiederholt. Die Messungen von insgesamt 35 Versuchsprobanden (19 Tourette-Patienten, 16 gesunde Kontrollen) mussten einmalig wiederholt werden. Um Inter-Assay-Verzerrungen im Gruppenvergleich zu vermeiden, wurden auf einer Mikrotiterplatte in etwa die gleiche Anzahl an Seren von Tourette-Patienten und von gesunden Kontrollprobanden untersucht. Zusätzlich wurden zur Bestimmung der *Inter-Assay-Reproduzierbarkeit* die Proben von insgesamt 20 Versuchspersonen (11 Tourette-Patienten, 9 gesunde Probanden) auf mehreren Mikrotiterplatten bestimmt. Der resultierende Variationskoeffizient lag hierbei bei maximal 28% und durchschnittlich bei 12%. Wurden zwei valide Messungen derselben Probe auf zwei oder mehr verschiedenen Mikrotiterplatten durchgeführt, floss in die endgültige Auswertung der Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin

jeweils der Mittelwert dieser Messergebnisse ein. Die erzielten Variationskoeffizienten dieses ELISAs belegen eine gute Intra- und eine akzeptable Inter-Assay-Reproduzierbarkeit.

Einen entscheidenden Schwachpunkt dieser Testentwicklung stellt wie oben bereits erwähnt die Tatsache dar, dass mangels fehlender Serien bekannter Antikörperkonzentrationen (Standard- oder Verdünnungsreihen) kein quantitativer Nachweis der Konzentration der Antikörper gegen das Protein Ezrin durchgeführt und daher auch keine Kalibrierungskurve für das gemessene Signal erstellt werden konnte und somit nur ein semiquantitatives Verfahren vorliegt. Die *Linearität der Verdünnung* bezeichnet das Vorliegen eines linearen Zusammenhangs zwischen den verschiedenen untersuchten Verdünnungsstufen und dem Messergebnis (z.B. OD-Wert), sodass sich die zurückgerechnete Antikörperkonzentration in der Ausgangsprobe jeweils unabhängig von der vorliegenden Verdünnung genau bestimmen lässt. Sie ist für eine genaue Ermittlung der Konzentration der zu bestimmenden Substanz von Bedeutung und gilt als gut, wenn die Messergebnisse über alle Verdünnungsstufen hinweg zwischen 70 und 130% der erwarteten Konzentration betragen (ThermoFisher Scientific group 2016).

Unter *Parallelismus* bei einem ELISA versteht man, dass natürliche und rekombinante Proben im Rahmen der Testung gleichermaßen zuverlässig und genau erkannt werden. Wird die zu bestimmende Substanz einer natürlichen Probe ähnlich der Standardkurve konzentrationsabhängig erkannt, so ist Parallelismus gegeben (ThermoFisher Scientific group 2016). Auf eine Untersuchung des Parallelismus musste bei der Testentwicklung dieses ELISAs aufgrund nicht verfügbarer rekombinanter Antikörper gegen das Protein Ezrin ebenfalls verzichtet werden.

Die *Wiederfindungsrate* stellt das Verhältnis einer bekannten Konzentration zur gemessenen Konzentration dar bzw. genauer zum Mittelwert der Messung bei mehrfacher Durchführung des Messverfahrens. Idealerweise beträgt sie 100%. Geringere oder höhere Wiederfindungsraten zeigen an, dass es bei der Durchführung des analytischen Verfahrens zu Messungenauigkeiten bei der Konzentration der zu bestimmenden Substanz im Sinne eines systematischen Fehlers kommt. Dabei gelten Schwankungsbreiten zwischen 80 und 120% als noch akzeptabel. Dies kann zum Beispiel der Fall sein, wenn Seren oder Plasmen Störfaktoren enthalten, die eine genaue Quantifizierung der zu bestimmenden Substanz beeinträchtigen (ThermoFisher Scientific group 2016). Die Bestimmung der Wiederfindungsrate war bei der Entwicklung dieses ELISAs nicht durchführbar, da keine bekannten Konzentrationen an Ezrin-Antikörpern verfügbar waren. Somit kann keine Aussage über die quantitative

Messgenauigkeit des Verfahrens getroffen werden. Diese Tatsache wirkt sich beschränkend auf die Aussagekraft unserer Ergebnisse der Ezrin-Antikörper aus.

Die *Empfindlichkeit* wird auch als Nachweisgrenze bezeichnet und gibt die niedrigste Konzentration einer Substanz an, ab der diese gerade noch zuverlässig nachgewiesen werden kann. Zu ihrer Bestimmung werden der Mittelwert der optischen Dichte des Nullstandards und die dazugehörige Standardabweichung durch Mehrfachmessung ermittelt. Die Nachweisgrenze errechnet sich dann aus der Addition der doppelten Standardabweichung zu diesem Mittelwert (ThermoFisher Scientific group 2016). Der Nullstandard unseres ELISAs wurde durch 14 Messungen auf den Platten 1-7 bestimmt. Es ergaben sich ein Mittelwert von 0,2588 und eine Standardabweichung von 0,0347. Somit liegt die Empfindlichkeit des ELISAs bei 0,3283 (siehe Anhang XI).

Zur Prüfung der *Spezifität* eines Tests werden neben der zu bestimmenden Substanz eine Reihe weiterer, molekular eng verwandter Substanzen hinsichtlich ihrer Kreuzreaktivität untersucht. Ein ELISA ist dann spezifisch, wenn er nur die zu bestimmende Substanz nachweist. Die Prüfung der Spezifität des zur Erfassung der Antikörper gegen das Protein Ezrin entwickelten ELISAs war nicht möglich, da keine Proben zu den Antikörpern des Proteins Ezrin verwandter Moleküle zur Verfügung standen. Kreuzreaktivität kann zu falsch-positiven Ergebnissen oder zu ungenauer Quantifizierung führen (ThermoFisher Scientific group 2016). Die nicht überprüfte Spezifität unseres ELISAs stellt eine weitere Schwachstelle unserer Analysen dar, sodass die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Ergebnisse hinsichtlich der Ezrin-Antikörpertiter mit Vorbehalt betrachtet werden müssen.

Die Entwicklung eines quantitativen ELISAs zur Bestimmung von Antikörpern gegen das Protein Ezrin, der die oben genannten Testgütekriterien erfüllt, ist für weiterführende Studien, die sich mit dem Nachweis von Ezrin-Antikörpern beschäftigen, essentiell. Zur Prüfung des entwickelten ELISAs auf Parallelismus werden rekombinante Antikörper gegen das Protein Ezrin und zur Prüfung der Spezifität des entwickelten Tests Substanzen, die mit den Antikörpern gegen das Protein Ezrin chemisch eng verwandt sind, benötigt. Des Weiteren sind zur Bestimmung der Wiederfindungsrate, zur Prüfung der Linearität sowie zur Kalibrierung des ELISAs Proben bekannter Konzentration an Ezrin-Antikörpern notwendig. Der im Rahmen dieser Studie entwickelte ELISA zur Messung der Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin kann nur in semiquantitativen Gruppenvergleichen herangezogen werden und stellt daher nur einen ersten Prototyp eines zur Erfassung der Ezrin-Antikörpertiter normierten ELISAs dar. Die Intervallskaliertheit der Messergebnisse konnte in unserem ELISA noch

nicht über die Gütekriterien nachgewiesen werden. Die Analyse der Messergebnisse durch den Kolmogorov-Smirnov-Test ergab allerdings, dass diese annähernd normalverteilt sind. Die Nullhypothese der Normalverteilung konnte mit $p=0,2$ nicht abgelehnt werden. Varianzhomogenität lag nach Durchführung des Levene-Tests mit $p=0,36$ ebenfalls vor. Da Varianzhomogenität und Normalverteilung gegeben sind und nach Bortz und Schuster der t-Test gegenüber Verletzungen der Voraussetzungen robust ist (Bortz und Schuster 2010), wurde auch ohne einen expliziten Nachweis der Intervallskaliertheit der Ergebnisse unseres ELISAs ein Mittelwertvergleich der Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin mittels t-Test durchgeführt.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Komorbide Symptome, Stress und Lebensqualität

Hypothese 1: Komorbide Symptome gehen mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten einher.

Das Tourette-Syndrom ist häufig mit weiteren psychiatrischen Krankheitsbildern wie der ADHS, Zwangsstörungen, Depressionen oder Angststörungen assoziiert (B. G. Comings und D. E. Comings 1987; Freeman et al. 2000; Eapen et al. 2004; Freeman und Consortium 2007). Bisherige Studien haben gezeigt, dass Tourette-Patienten mit stärker ausgeprägter Ticstörung im Vergleich zu Tourette-Patienten mit weniger stark ausgeprägten Tics häufiger an komorbiden psychiatrischen Erkrankungen leiden (Zhu et al. 2006). Daraus ergab sich die Hypothese, dass komorbide Symptome bei Tourette-Patienten zu einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung führen. Komorbide psychiatrische Erkrankungen wurden mit Hilfe des M.I.N.I.s, der Y-BOCS, der HAM-D und des BDIs untersucht. Tests zur Erfassung einer ADHS wie die Conners Skalen oder die Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene (HASE) sowie zur Erfassung von Angststörungen wie das State-Trait-Angstinventar (STAI) wurden in unserer Studie nicht durchgeführt, da dies den Rahmen der Studie überschritten hätte. Der Schweregrad der Ticstörung wurde anhand der YGTSS bestimmt. Unsere Ergebnisse zeigen, dass sowohl der Schweregrad von Zwangsstörungen als auch von Depressionen bei Tourette-Patienten signifikant mit der Schwere der Ausprägung der Ticstörung korreliert. Eine schwerer ausgeprägte komorbide Symptomatik ging bei den Tourette-Patienten unseres

Studienkollektivs mit einer stärker ausgeprägten Ticstörung einher. Hypothese 1 konnte in unserer Studie damit bestätigt werden. Der Zusammenhang zwischen komorbiden psychiatrischen Krankheitsbildern und der Ausprägung der Ticstörung lässt derzeit jedoch keine Kausalitätsschlüsse zu. Psychische Begleiterkrankungen scheinen die klinische Symptomatik der Tourette-Patienten negativ zu beeinflussen. Es könnte jedoch auch sein, dass eine schwere Ausprägung der Ticstörung durch die damit verbundene psychische Belastung gemäß dem Vulnerabilitäts-Stress-Modell zu einer erhöhten Komorbiditätsrate anderer psychischer Störungsbilder führt. Jedoch wurden sowohl in der Pathogenese von Zwangsstörungen (Dale et al. 2005; Arnold und Richter 2001; Mell, Robert L. Davis und Owens 2005; Susan E. Swedo et al. 1998), ADHS (Bradley S. Peterson et al. 2000), Depressionen (Raison, Capuron und Miller 2006; Irwin und Miller 2007) als auch von Angststörungen (Rapaport 1998) bereits immunologische Prozesse diskutiert. Die Tatsache, dass postinfektiöse, entzündliche oder autoimmune Prozesse neben dem Tourette-Syndrom auch bei Zwangsstörungen, ADHS und Depressionen eine Rolle spielen könnten und diese psychiatrischen Erkrankungen häufige mit dem Tourette-Syndrom assoziierte Krankheitsbilder sind, lässt auf möglicherweise ähnliche pathogenetische Mechanismen schließen, die sich bei Auftreten mehrerer Krankheitsbilder verstärken und zu einer stärkeren Ausprägung der jeweiligen Symptomatik führen.

Veränderungen auf genetischer Ebene scheinen manche Tourette-Patienten für potentiell pathogene immunologische Prozesse zu prädisponieren. Tang und Kollegen stellten bei einer Untergruppe von Tourette-Patienten eine Überexpression von Genen, die die Funktion von natürlichen Killerzellen und/oder CD8+-T-Zellen beeinflussen, fest (Tang et al. 2005). Diese Untergruppe an Tourette-Patienten zeigte gleichzeitig eine höhere Komorbidität zur ADHS (Lit et al. 2007). Die Unterschiede in der Genexpression zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen schienen dabei altersabhängig zu sein (Lit et al. 2009). Möglicherweise spielt somit sowohl in der Genese des Tourette-Syndroms als auch der ADHS eine altersabhängige Überaktivität der angeborenen und adaptiven Immunantwort eine Rolle.

Eine in Taiwan landesweit durchgeführte Studie an Patienten mit ADHS, Ticstörungen und Patienten mit beiden Erkrankungen sowie einer gesunden Kontrollgruppe fand signifikante Korrelationen zwischen dem gemeinsamen Auftreten von ADHS und Ticstörungen und allergischen Erkrankungen. Patienten, die sowohl an einer ADHS als auch an einer Ticstörung litten, wiesen eine höhere Prävalenz für allergische Erkrankungen und weitere assoziierte psychiatrische Begleiterkrankungen wie Zwangs- und Angststörungen auf als Patienten, bei

denen nur entweder eine ADHS oder eine Ticstörung diagnostiziert worden war (Chen et al. 2013). Diese Ergebnisse lassen auf ein höheres inflammatorisches Potential bei Tourette-Patienten, die zusätzlich an einer psychiatrischen Begleiterkrankung wie der ADHS leiden, im Vergleich zu Tourette-Patienten ohne Begleiterkrankungen, schließen. Ein erhöhtes inflammatorisches Potential könnte mit schwererer Ausprägung der Ticstörung einhergehen. Die Richtigkeit dieser Hypothese vorausgesetzt, weist sie auf einen Zusammenhang zwischen komorbider Symptomatik und der Schwere der Ausprägung der Ticstörung hin.

Ein weiteres Merkmal einer proinflammatorischen Immunlage stellt der vermehrte Umsatz des Tryptophans über den Kynurenin-Stoffwechselweg dar. Comings (1990) fand verminderte Tryptophan-Plasmaspiegel sowohl bei Tourette- als auch bei ADHS-Patienten. Dieses Ergebnis könnte ebenso für eine enge pathogenetische Verbindung zwischen den beiden Erkrankungen sprechen.

Ähnliche Beziehungen bzw. krankheitspotenzierende Mechanismen zwischen dem Tourette-Syndrom und seinen psychiatrischen Begleiterkrankungen könnten auch bei Zwangsstörungen, Depressionen oder Angststörungen bestehen. Kano und Kollegen fanden beispielsweise ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung der Ticstörung und dem Schweregrad der Zwangssymptomatik (Kano et al. 2015).

In anderen Studien dagegen fanden sich keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Schweregrad der Ticstörung und dem Schweregrad einer ADHS (Pieter J. Hoekstra et al. 2004b; Lin et al. 2010). Auch eine Verbindung zwischen den Ausprägungsgraden von Angst- und Ticstörungen war in einer Studie von Lin und Kollegen (2010) nicht nachweisbar. Weitere Studien sind daher notwendig, um validere Aussagen über das Vorliegen eines Zusammenhangs zwischen psychiatrischen Begleiterkrankungen bei Tourette-Patienten und dem Schweregrad der klinischen Symptomatik treffen zu können und im Besonderen, um pathophysiologische Mechanismen der Wechselwirkungen zwischen komorbiden Krankheitsbildern und der Stärke der Ausprägung der Ticstörung zu erforschen. Ein Verständnis dieser sich potentiell gegenseitig beeinflussenden Mechanismen könnte sowohl in der Therapie des Tourette-Syndroms als auch seiner assoziierten Begleiterkrankungen von Nutzen sein. Da es Hinweise gibt, dass das Vorliegen einer komorbiden Symptomatik eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität von Tourette-Patienten hervorruft als die Ticstörung an sich, sollte eine Behandlung der psychiatrischen Begleiterkrankung(en) in jedem Fall mit mindestens ebenso hoher Priorität wie die Behandlung der Ticstörung erfolgen (Bernard et al. 2009).

Hypothese 2: Stress korreliert mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten.

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass Stress zu einer Verschlechterung der Ticstörung bei Tourette-Patienten führt (Bornstein, Stefl und Hammond 1990; Eapen et al. 2004). In der vorliegenden Arbeit wurde geprüft, inwieweit sich diese Befunde replizieren und bestätigen lassen. Der Faktor „Stress“ wurde anhand der *Cohen's Perceived Stress Scale-14* und die Ausprägung der Ticstörung anhand der *Yale Global Tic Severity Scale* gemessen. Da für die PSS-14 keine normierten „Cut-off-Werte“ existieren, wurde sie zum Vergleich zwischen den beiden Gruppen auch an gesunden Probanden durchgeführt. Dabei ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der subjektiven Stressbelastung zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden. Patienten mit Tourette-Syndrom fühlten sich signifikant häufiger „gestresst“. Korrelationen zwischen den erreichten Werten der Patienten in der PSS-14 und der YGTSS erwiesen sich ebenfalls als signifikant. Patienten, die sich stärker „stressbelastet“ fühlten, litten auch unter einer stärker ausgeprägten Ticstörung. Dies bekräftigt die Ergebnisse bisheriger Studien zum Einfluss von Stress auf die Ausprägung der Tics.

Inwiefern Stress auf molekularer Ebene zu einer Verschlechterung der klinischen Symptomatik der Tourette-Patienten führt, ist noch nicht im Detail verstanden. Neurotransmitter, die an Stressreaktionen beteiligt sind, spielen vermutlich auch beim Tourette-Syndrom eine Rolle und können eine Exazerbation der Ticstörung bewirken. Pruessner und Kollegen fanden, dass psychosozialer Stress zu einer vermehrten Freisetzung von Dopamin im Striatum führt (Pruessner et al. 2004). Eine erhöhte Dopaminfreisetzung als Stressreaktion könnte in einer Aggravation der Ticstörung resultieren.

Neben dem dopaminergen System sind jedoch besonders das noradrenerge und adrenerge System sowie die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse an der Stressantwort beteiligt. Bei kurz anhaltendem Stress kommt es zur Ausschüttung der Hormone Noradrenalin und Adrenalin aus dem Nebennierenmark. Bei länger andauerndem Stress wird die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse aktiviert. Dabei reagiert der Hypothalamus auf Stress mit einer Freisetzung von CRH. CRH stimuliert die Hypophyse zur Sekretion von ACTH, das dann in der Nebennierenrinde eine Ausschüttung von Glukokortikoiden bewirkt (Pape et al. 2014).

Bereits 1991 postulierten Leckman und Kollegen, dass Alterationen des noradrenergen Systems in der Vermittlung des Schweregrads der Ticstörung von Bedeutung sind (J. F.

Leckman et al. 1991). In einer Studie von Chappell und Kollegen wurden in einer Gruppe von Tourette-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe im Zusammenhang mit einer Liquorpunktion, die als „Stressor“ fungierte, die ACTH-, Kortisol- und Noradrenalin Spiegel im Plasma sowie die Katecholamine im Urin bestimmt. Dabei zeigte sich, dass Tourette-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen innerhalb der 20 Stunden, die der Lumbalpunktion vorausgingen, signifikant mehr Noradrenalin ausschütteten. Nach der Punktion konnten bei den Tourette-Patienten erhöhte ACTH-Konzentrationen als Stressreaktion nachgewiesen werden. Die Noradrenalin-Ausscheidung im Urin korrelierte positiv mit der Schwere der Ausprägung der Ticstörung. Diese Befunde lassen auf eine erhöhte Reaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse sowie des noradrenergen Systems gegenüber sogenannten „Stressoren“ bei Patienten mit Tourette-Syndrom schließen (Chappell et al. 1994). Auch die Ergebnisse von Corbett und Kollegen weisen auf einen Einfluss der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse auf die Symptomatik des Tourette-Syndroms hin. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden hier die basalen Kortisolspiegel im Speichel von 20 Tourette-Patienten und 16 gesunden Kontrollpersonen im Tagesverlauf sowie die Kortisolspiegel nach Exposition gegenüber einem „Stressor“, in diesem Fall der Anblick eines MRT-Gerätes bzw. die Durchführung einer Magnet-Resonanz-Tomographie, bestimmt. Dabei fanden sich bei Tourette-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe tendenziell niedrigere basale Kortisolspiegel am Abend, jedoch eine stärker ausfallende Stressantwort mit signifikant höheren Kortisolspiegeln bei Exposition gegenüber dem „Stressor“. Zwischen dem Schweregrad der Ticstörung und den am Abend gemessenen Kortisolspiegeln fanden sich signifikante negative Korrelationen. Es wurde vermutet, dass die negative Korrelation zwischen Ausprägungsgrad der Tics und den gemessenen Kortisolspiegeln entweder auf eine erhöhte chronische Stressbelastung tagsüber, die negative Feedback-Mechanismen auslöse, zurückzuführen sei, oder darauf, dass eine Unterdrückung der Tics tagsüber mit einer vermehrten Stressbelastung der Patienten verbunden sei, während ein „Zulassen“ und damit eine Zunahme der Tics am Abend zu einer innerlichen Stressreduktion und somit zu einer Abnahme der Kortisolspiegel führe (Corbett et al. 2008).

Das limbische System ist darüber hinaus bedeutend an der Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und damit auch an der Stressregulation beteiligt (Pieter J. Hoekstra et al. 2013). Bildgebende Untersuchungen weisen auf eine stärkere Aktivität des limbischen Systems bei Tourette-Patienten (Neuner et al. 2010) sowie auf eine Beteiligung des paralimbischen Systems an der Generierung von Tics hin (Bohlhalter et al.

2006). Veränderungen im limbischen oder paralimbischen System könnten folglich ebenso zu einer stressvermittelten Exazerbation der Ticstörung beitragen. Bisher gibt es jedoch diesbezüglich noch keine Untersuchungen (Pieter J. Hoekstra et al. 2013).

Weiterhin ist auch ein Einfluss von Stress auf das Immunsystem bekannt. Alle „Stressoren“ führen physiologischerweise zunächst zu einer Aktivierung des Immunsystems mit Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (Maier und Watkins 1998). Glukokortikoide stellen dabei die potentesten anti-inflammatorischen körpereigenen Hormone dar und supprimieren die Produktion und Aktivität proinflammatorischer Zytokine während der Stresseinwirkung bzw. beenden die Stressreaktion (Raison und Miller 2003; McKay und Cidlowski 1999; McEwen et al. 1997). Raison und Miller vermuten, dass chronischer Stress zu einer verringerten Empfindlichkeit des Immunsystems auf immunsuppressive Glukokortikoide führt, wodurch eine verstärkte Aktivierung des Immunsystems mit vermehrter Freisetzung proinflammatorischer Zytokine begünstigt werden könnte (Raison und Miller 2003). Eine proinflammatorische Immunlage mit vermehrter Zytokinfreisetzung und Aktivierung von Mastzellen erhöht die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke (Vries et al. 1996; Saija et al. 1995; Esposito et al. 2001). Auf diesem Weg könnten antineuronale Antikörper in das zentrale Nervensystem gelangen und dort mit Hirngewebe kreuzreagieren. Bei stark stressbelasteten Tourette-Patienten könnten die durch den Stress hervorgerufenen immunologischen Veränderungen folglich zu einer klinischen Verschlechterung der Ticstörung führen.

Lin und Kollegen untersuchten in einer prospektiven longitudinalen Studie den Einfluss von sowohl psychosozialen Stress als auch Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A auf den Schweregrad der Ticstörung von Tourette-Patienten. Sie fanden heraus, dass neu diagnostizierte A-Streptokokkeninfektionen zu einer Zunahme des Stressniveaus in der Gruppe der Tourette-Patienten führten und diese Infektionen die Vorhersagekraft des Faktors Stress auf die zukünftige Ausprägung der Ticstörung verdreifachten. Die Auswirkung von psychosozialen Stress auf den Schweregrad der Ticstörung erwies sich somit als stärker bei Auftreten zuvor neu diagnostizierter GABHS-Infektionen. Eine Interaktion zwischen A-Streptokokkeninfektionen und dem Faktor Stress ist folglich anzunehmen. Bei Unterteilung des Tourette-Patienten-Studienkollektivs in PANDAS- und Non-PANDAS-Patienten zeigte sich, dass der Effekt neu diagnostizierter GABHS-Infektionen auf die Vorhersagbarkeit des Schweregrads der Ticstörung bei alleiniger Betrachtung des PANDAS-Tourette-Patienten-Kollektivs stärker signifikant war als bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs (Lin et al. 2010).

Neben Alterationen des dopaminergen oder noradrenergen Systems und der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse scheinen somit auch postinfektiöse immunologische Prozesse den Verlauf der Erkrankung bzw. die Schwere der Ausprägung der Ticstörung zu beeinflussen. Ein Zusammenspiel zwischen dem Faktor Stress und einer Immundysregulation ist auch bei anderen potentiell autoimmunen Erkrankungen bekannt (Thernlund et al. 1995; D. C. Mohr et al. 2000).

Hypothese 3: Eine stärkere Ausprägung der Ticstörung geht mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität der Tourette-Patienten einher.

Vorausgehende Studien haben gezeigt, dass eine stärkere Ausprägung der Tics mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität der Tourette-Patienten einhergeht (Elstner et al. 2001; Eddy et al. 2011). Im Rahmen unserer Studie wurde überprüft, inwieweit sich diese Ergebnisse replizieren und bestätigen lassen. Hierzu wurden die Stärke der Ausprägung der Ticstörung anhand der YGTSS und die Schwere der Beeinträchtigung der Lebensqualität mit Hilfe der GTS-QoL gemessen. Dabei ergab sich eine hochsignifikante Korrelation dieser Parameter. Tourette-Patienten mit stark ausgeprägter Ticstörung fühlten sich in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigt. Hypothese 3 konnte somit bestätigt werden. Unsere Ergebnisse belegen damit die Dringlichkeit und Bedeutung der Erforschung pathophysiologischer Mechanismen des Tourette-Syndroms, um neue effektivere Therapien entwickeln und so die Lebensqualität dieser Patienten verbessern zu können.

5.2.2 Cystatin C

Hypothese 4: Bei Tourette-Patienten sind höhere Cystatin C-Werte zu erwarten als bei gesunden Probanden.

Das Protein Cystatin C kann aus dem Serum oder dem Liquor bestimmt werden und zeigte sich in einigen Studien im Rahmen von Autoimmun- oder entzündlichen Erkrankungen häufig erhöht (Brzin et al. 1984; Lang, Horler und Baici 2000). Es wurde daher bereits vorgeschlagen, diesen Parameter als Biomarker für inflammatorische Prozesse zu nutzen (Knight et al. 2004). Da autoimmune oder inflammatorische Prozesse auch pathophysiologisch beim Tourette-Syndrom eine Rolle spielen könnten, wurde in dieser Studie das Protein Cystatin C bestimmt. Unseren Erwartungen widersprechend zeigten sich in der Gruppe der Tourette-Patienten jedoch keine pathologisch erhöhten Cystatin C-Werte. Im

Gruppenvergleich ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden. Hypothese 4 kann somit nicht bestätigt werden.

Da das Protein Cystatin C über die Niere eliminiert wird, wäre es zur Erhöhung der Aussagekraft unserer Ergebnisse sinnvoll gewesen, den Parameter Kreatinin ebenfalls zu bestimmen. Erkrankungen der Niere wurden zwar anamnestisch ausgeschlossen, eine serologische Kontrolle der anamnestisch erhobenen Daten durch Kreatininbestimmung erfolgte jedoch nicht. Aufgrund der nicht pathologisch erhöhten Cystatin C-Werte in der Gruppe der Tourette-Patienten sowie der gesunden Probanden kann diese Tatsache bei unseren Daten post hoc jedoch vernachlässigt werden.

Cystatin C erwies sich in unserer Studie nicht als Marker autoimmuner Prozesse beim Tourette-Syndrom. Da die Tourette-Patienten dieser Studie nicht nach den in professionellen medizinischen Fachkreisen umstrittenen PANDAS-Diagnosekriterien rekrutiert wurden, autoimmune Prozesse jedoch möglicherweise nur bei dieser Untergruppe von Tourette-Patienten eine Rolle spielen, sollten Cystatin C-Bestimmungen in nachfolgenden Studien an einem Studienkollektiv, das diese – im besten Fall optimierten – Diagnosekriterien erfüllt, durchgeführt werden. Dabei sollte der Parameter Kreatinin als möglicher Konfundierungsfaktor miterfasst werden. Für den Fall, dass sich in weiterführenden Studien bei Tourette-Patienten der PANDAS-Gruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe signifikant erhöhte Cystatin C-Werte ergeben, könnte Cystatin C als potentieller Marker zur Differenzierung zwischen Tourette-Patienten, bei denen autoimmune Mechanismen pathophysiologisch eine Rolle spielen, und Tourette-Patienten, bei denen immunologische Mechanismen nicht von Bedeutung sind, dienen. Auch die Tendenz zur Signifikanz der Korrelationsanalysen zwischen der Konzentration des Proteins Cystatin C und den Antikörpertitern gegen das Protein Ezrin in der Gruppe der Tourette-Patienten sollte Anlass sein, diesen Parameter hinsichtlich seiner Eignung als Indikator autoimmuner Prozesse beim Tourette-Syndrom in nachfolgenden Studien näher zu betrachten.

5.2.3 Rachenabstriche

Hypothese 5: Tourette-Patienten weisen häufiger als gesunde Probanden positive Rachenabstriche, insbesondere für Streptokokken, auf.

Bisherige Untersuchungen weisen auf ein häufigeres Auftreten von GABHS-Infektionen bei Patienten mit Tourette-Syndrom hin. Die Wahrscheinlichkeit, dass Tourette-Patienten im Jahr

vor Krankheitsbeginn einen Streptokokkeninfekt erlitten haben, zeigte sich in verschiedenen Studien im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant erhöht (Leslie et al. 2008; Mell, Robert L. Davis und Owens 2005). Dabei fand sich eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Infektionen mit β -hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A innerhalb eines Jahres und dem Risiko des Ausbruchs der Erkrankung (Mell, Robert L. Davis und Owens 2005). In früheren Studien fanden sich zudem Hinweise für eine eventuell beeinträchtigte Fähigkeit zur Abwehr mikrobieller Antigene bei Tourette-Patienten (Matz et al. 2012; Weidinger et al. 2014). Nach einem Streptokokkeninfekt kann bei den Betroffenen ein asymptomatischer Trägerstatus entstehen (Hof, Dörries und Geginat 2014; Keitzer 2003). Mit Hilfe eines Rachenabstrichs wird sowohl der akute Infekt als auch ein Trägerstatus nachgewiesen. Eine eindeutige Unterscheidung zwischen diesen beiden Befunden ist jedoch allein anhand des Abstrichs nicht möglich (Gerber 1984). Ein chronischer oder akuter Infekt innerhalb des letzten Monats wurde in dieser Studie anamnestisch ausgeschlossen. Ein positiver Befund im Rachenabstrich ließ somit einen asymptomatischen Trägerstatus bei dem betroffenen Probanden vermuten. Aufgrund des offenbar häufigeren Auftretens von GABHS-Infektionen bei Tourette-Patienten, bestand die Annahme, dass Tourette-Patienten häufiger asymptomatische Träger von β -hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A sind und hierdurch postinfektiöse immunologische Prozesse begünstigt werden. Demzufolge wären in der Gruppe der Tourette-Patienten häufiger positive Rachenabstriche zu erwarten als in der gesunden Kontrollgruppe. Da das Tourette-Syndrom bzw. Exazerbationen der Ticstörung vermutlich auch durch Infekte mit anderen Erregern getriggert werden können, wurden neben β -hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A weitere, in der Mundflora nicht physiologisch vorkommende Erreger bestimmt. Die Rachenabstriche wurden hierzu nach ihrer Entnahme anhand mikrobiologisch etablierter Methoden auf Streptokokken und weitere Erreger untersucht.

Die Hypothese, dass Tourette-Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant häufiger positive Rachenabstriche, insbesondere für Streptokokken, aufweisen, erwies sich in dieser Studie als nicht zutreffend. Weder bei Betrachtung der insgesamt positiven noch bei Betrachtung der nur für Streptokokken positiven Rachenabstriche ergaben sich signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich. Am häufigsten fanden sich in beiden Gruppen Staphylokokken im Rachenabstrich, doch auch diesbezüglich waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Tourette-Syndrom und gesunden Probanden zu verzeichnen. Die Annahme eines häufiger bestehenden asymptomatischen Trägerstatus für insbesondere A-Streptokokken in der Gruppe der Tourette-Patienten im Vergleich zu

gesunden Kontrollpersonen ließ sich somit in dieser Studie nicht bestätigen. Im Folgenden sollen Faktoren, die die Ergebnisse der Rachenabstriche unserer Studie beeinflusst haben könnten, aufgezeigt werden.

Zunächst muss beachtet werden, dass trotz relativ hoher Sensitivität der Rachenabstriche verschiedene Faktoren wie beispielsweise Lymphgewebe oder entzündliche Infiltrate, die die Bakterien bedecken, sowie eine Inkorporation der Bakterien in Makrophagen die Bakterien dennoch für eine Abstrichdiagnostik unzugänglich machen können (Swidsinski et al. 2007). Eine versteckte, lokalisierte, subklinische GABHS-Infektion, die anhand der Rachenabstriche nicht nachgewiesen werden konnte, jedoch eine Streptokokken-Antikörperproduktion unterhält, ist bei den Teilnehmern dieser Studie somit nicht vollständig auszuschließen.

Des Weiteren muss beachtet werden, dass die PANDAS-Diagnosekriterien – wie bereits zuvor erwähnt – aufgrund ihrer bisherigen Umstrittenheit in medizinischen Fachkreisen bei der Auswahl der Tourette-Patienten dieser Studie nicht berücksichtigt wurden. Dennoch ist es möglich, dass β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A nur bei einer Untergruppe von Tourette-Patienten, der PANDAS-Gruppe, pathogenetisch von Relevanz sind. Patienten, die zur Gruppe der PANDAS gezählt werden, scheinen im Vergleich zu Patienten, die die PANDAS-Kriterien nicht erfüllen, anfälliger für GABHS-Infektionen zu sein (Kurlan, Dwight Johnson und Kaplan 2008). Die mangelnde Signifikanz der Ergebnisse der Rachenabstriche unserer Studie könnte somit darauf zurückzuführen sein, dass in unserem Studienkollektiv Tourette-Patienten, die zur Gruppe der PANDAS zu zählen sind, nur unzureichend vertreten waren.

Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A gehören zu den „häufigsten bakteriellen Erkrankungen im Kindesalter und weisen einen Gipfel in der Altersgruppe der 6- bis 12-Jährigen auf“ (Robert Koch-Institut 2018). Der Häufigkeitsgipfel des Auftretens des Tourette-Syndroms liegt zwischen dem 6. und 7. Lebensjahr (Freeman et al. 2000). Bisher ist unklar, ob ein einmaliges Ereignis, beispielsweise eine einmalige GABHS-Infektion, bereits zur Entstehung der Erkrankung führt oder ob vielmehr durch eine eventuell genetisch festgelegt Suszeptibilität rezidivierende Infektionen, die durch unzureichende Elimination mikrobieller Antigene die Entstehung eines Trägerstatus und einer chronisch-inflammatorischen Immunlage begünstigen und hierdurch zum Beispiel Autoimmunität fördern, krankheitsauslösend sind. Fraglich ist außerdem, ob der fluktuierende Verlauf der Erkrankung durch rezidivierende Infektionen, die eine Exazerbation der Symptomatik bewirken, erklärt werden kann. Sollte ein einmaliges Krankheitsereignis im Kindesalter für

die Auslösung des Tourette-Syndroms verantwortlich sein, wäre die Ausbildung eines Trägerstatus vermutlich weniger wahrscheinlich und auch die Probabilität eines Nachweises potentieller Erreger im Rachenabstrich mehrere Jahre nach Krankheitsausbruch scheint gering. Unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage ist derzeit jedoch eher von einer erhöhten Anfälligkeit für rezidivierende Infektionen in der Pathogenese des Tourette-Syndroms auszugehen. Demnach wäre zu erwarten, dass die Probabilität für die Ausbildung eines Trägerstatus für Streptokokken der Gruppe A steigt und sich somit in der Gruppe der Tourette-Patienten häufiger positive Rachenabstriche finden als in der gesunden Kontrollgruppe. Dabei ist jedoch nicht sicher, ob diese Infektionen auch noch im Erwachsenenalter bei Tourette-Patienten vermehrt bestehen und rezidivieren, da Infektionen mit GABHS insbesondere im Kindesalter gehäuft auftreten (Robert Koch-Institut 2018). Auch über welchen Zeitraum ein potentieller Trägerstatus bestehen bleibt, ist ungewiss. Häufig kommt es beim Tourette-Syndrom während der Adoleszenz zu einer Verbesserung der Tic-Symptomatik (Bloch et al. 2006). Dies könnte auf einen Rückgang rezidivierender Streptokokkeninfektionen in diesem Alter sowie hierdurch bedingt, gegebenenfalls auf eine Rückbildung des Trägerstatus mit Abnahme chronisch-inflammatorischer und autoimmuner Reaktionen zurückzuführen sein. Die Studienteilnehmer unserer Studie waren überwiegend Erwachsene, wobei das durchschnittliche Alter der Tourette-Patienten unseres Kollektivs bei 25,7 Jahren lag. Die Rachenabstriche wurden in unserem Studienkollektiv mit einer Latenz von durchschnittlich 8,6 Jahren zur Diagnosesstellung durchgeführt. Die lange Latenzzeit zwischen dem Auftreten des/der möglicherweise die Ticstörung auslösenden Infekts/Infekte und der Entnahme der Rachenabstriche könnte die Signifikanz der Ergebnisse der Rachenabstriche ebenfalls beeinflusst und zu häufiger negativen Rachenabstrichen in der Gruppe der Tourette-Patienten beigetragen haben.

Auch in anderen Studien fanden sich unter Tourette-Patienten keine vermehrt positiven Rachenabstriche, während dennoch erhöhte Antikörpertiter gegen Streptokokkenproteine und damit potentielle Autoantikörper in der Gruppe der Tourette-Patienten nachweisbar waren (Bombaci et al. 2009). Bombaci und Kollegen (2009) konnten zudem keine direkte Korrelation zwischen dem Vorliegen positiver Rachenabstriche bei Tourette-Patienten und der Höhe der ASLO-Titer feststellen. Das Fehlen signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse der Rachenabstriche zwischen der Gruppe der Tourette-Patienten und der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden unserer Studie widerlegt die Theorie eines Molekularen Mimikry's in der Pathogenese des Tourette-Syndroms nicht, da ein Fortbestehen autoimmuner Prozesse über den Nachweis einer Streptokokkeninfektion bzw. eines positiven

Trägerstatus bei länger zurückliegenden Infektionen hinaus, ebenso denkbar ist. Demnach wäre es möglich, dass keine direkte Korrelation zwischen der Häufigkeit positiver Rachenabstriche bei Tourette-Patienten und dem Auftreten antineuronaler Antikörper besteht.

5.2.4 Antikörpertiter

Hypothese 6: Tourette-Patienten weisen häufiger positive Antistaphylolysin- α -Titer auf als gesunde Probanden.

Bisher gibt es kaum Untersuchungen zu Staphylokokkeninfektionen bei Tourette-Patienten. Staphylokokken sind potentiell pathogene Erreger. Ihr klinisch bedeutsamster Vertreter *Staphylococcus aureus* ist bei 30% der gesunden Normalbevölkerung dauerhaft und bei weiteren 30% der gesunden Normalbevölkerung passager auf der Haut und den Schleimhäuten anzutreffen (Hof, Dörries und Geginat 2014). Zum Nachweis einer Staphylokokkeninfektion können neben Rachenabstrichen die Antistaphylolysin-Titer serologisch erfasst werden. Bei 20-40% der Patienten mit Autoimmunerkrankungen sind pathologisch erhöhte Antistaphylolysin-Titer zu finden (Bruhn et al. 2011). Auch beim Tourette-Syndrom könnten autoimmune Prozesse bei einer Untergruppe von Patienten an der Krankheitsentstehung beteiligt sein. Um einen potentiellen Einfluss von Staphylokokkeninfektionen auf die Pathogenese des Tourette-Syndroms zu untersuchen, wurde in unserer Studie daher der Staphylokokken-Antikörper Antistaphylolysin- α bestimmt. Dabei wurde zwischen akut und chronisch erhöhten Antistaphylolysin- α -Titern unterschieden. Zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden ergaben sich im Gruppenvergleich jedoch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Antistaphylolysin- α -Titer. Die Hypothese, dass Tourette-Patienten häufiger positive Antistaphylolysin- α -Titer aufweisen als gesunde Probanden, konnte damit in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Unseren Erwartungen entgegengesetzt beschrieben Eftimiadi und Kollegen in einem im Jahr 2016 veröffentlichten Fallbericht interessanterweise einen positiven Effekt einer *Staphylococcus aureus*-Infektion auf die Symptomatik der Ticstörung. So ging der Nachweis von *Staphylococcus aureus* im Rachenabstrich einer 9-jährigen Tourette-Patientin mit einer klinischen Besserung der Ticstörung und einer Abnahme der Streptokokken-Antikörper Antistreptolysin O und Anti-DNase B einher, während die Beseitigung von *Staphylococcus aureus* aus dem Nasenrachenraum mit Anstieg des Staphylokokken-Antikörpers Antistaphylolysin- α bei dieser Patientin in einer erneuten Zunahme der motorischen und vokalen Tics sowie der Streptokokken-Antikörper resultierte. Da sowohl Streptokokken als

auch Staphylokokken den Rachenraum besiedeln können, liegt die Vermutung nahe, dass beide Bakteriengattungen bei Koexistenz um dieselbe biologische Nische konkurrieren und/oder direkte antagonistische Effekte aufeinander ausüben (C. Eftimiadi, G. Eftimiadi und Vinai 2016). Sich vermehrende und sich ausbreitende Staphylokokken könnten so Streptokokken verdrängen und dadurch eine Abnahme der Streptokokken-Antikörpertiter bewirken. Die Tatsache, dass sich mit Abnahme der Streptokokken-Antikörpertiter die klinische Symptomatik der Patientin bessert, liefert einen weiteren Hinweis auf einen ätiologischen Zusammenhang zwischen GABHS-Infektionen und dem Tourette-Syndrom.

Weiterhin wird die Möglichkeit einer Modulation der Immunantwort durch *Staphylococcus aureus* in verschiedenen Studien diskutiert. So gibt es beispielsweise Hinweise, dass dieser Erreger proinflammatorische Reaktionen unterdrückt (A. F. Brown et al. 2013). Darüber hinaus scheint eine TH17-vermittelte inflammatorische Immunantwort eine Schlüsselrolle bei der Beseitigung von *Staphylococcus aureus* aus dem Nasenrachenraum zu spielen (Archer, Harro und Shirliff 2013). Eine Besiedelung mit *Staphylococcus aureus* führt offenbar zu anti-inflammatorischen Prozessen, während durch seine Beseitigung proinflammatorische Prozesse begünstigt werden können (C. Eftimiadi, G. Eftimiadi und Vinai 2016). Ein protektiver Effekt dieses Erregers gegenüber inflammatorischen Prozessen sollte in weiterführenden Studien überprüft werden.

In unserer Studie konnten in der Baseline-Untersuchung bei 43,1% der Tourette-Patienten und in der Follow-up-Untersuchung bei 61,9% der Patienten Staphylokokken im Rachenabstrich nachgewiesen werden. Sollte eine Besiedelung des Nasenrachenraums mit Staphylokokken wie in der Studie von Eftimiadi und Kollegen einen Einfluss auf die Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter haben, so stellt dies einen weiteren Konfundierungsfaktor dar und sollte in nachfolgenden Studien zum Tourette-Syndrom berücksichtigt werden.

Hypothese 7: Bei Tourette-Patienten lassen sich höhere bzw. häufiger positive Streptokokken-Antikörpertiter nachweisen als bei gesunden Probanden.

Die Ergebnisse einer Vielzahl von Studien sprechen für einen pathogenetischen Einfluss postinfektiöser bzw. autoimmuner Prozesse bei einer Untergruppe von Tourette-Patienten (Norbert Müller et al. 2000b; Rizzo et al. 2006; Hornig und Lipkin 2013). Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A scheinen dabei unter den potentiellen infektiösen „Trigger“ der Erkrankung eine besonders wichtige Rolle einzunehmen. Nach einer Infektion mit A-Streptokokken kommt es zur Bildung von Antikörpern gegen

extrazelluläre Streptokokkenantigene wie Streptolysin O oder Desoxyribonuklease B. In einigen Studien konnten bei Tourette-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen erhöhte Streptokokken-Antikörpertiter nachgewiesen werden (Norbert Müller et al. 2000b; Norbert Müller et al. 2001; Rizzo et al. 2006). Doch nicht alle Studien haben diese Ergebnisse bestätigt (T. K. Murphy et al. 1997; H. S. Singer et al. 1999; Loiselle et al. 2003). Daher wird die Datenlage trotz zahlreicher Untersuchungen zu Streptokokken-Antikörpertitern bei Patienten mit Tourette-Syndrom bis heute kontrovers diskutiert.

Auch in unserer Studie wurden die Streptokokken-Antikörpertiter Antistreptolysin O und Anti-DNase B bestimmt. Dabei wurde zwischen akut bzw. rekurrent und chronisch erhöhten Streptokokken-Antikörpertitern differenziert. Als chronisch erhöht wurden positive Titer in Baseline- und Follow-up-Untersuchung, als akut erhöht ein in nur einer der beiden Studienvisiten positiver Titer bezeichnet. Potentiell in beiden Studienvisiten akut erhöhte Streptokokken-Antikörpertiter konnten bei diesem Vorgehen somit nicht erfasst werden. Unseren Erwartungen widersprechend zeigten gesunde Probanden im Gruppenvergleich signifikant häufiger chronisch erhöhte ADNS-Titer. Bezüglich der Häufigkeit positiver ASLO-Titer bzw. bei gemeinsamer Betrachtung der Häufigkeit positiver ASLO- und ADNS-Titer waren keine signifikanten Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden zu verzeichnen. Die t-Tests zum Vergleich der Mittelwerte der ASLO- und ADNS-Titer zwischen den beiden Gruppen ergaben in der Baseline-Untersuchung bei gesunden Probanden signifikant höhere Mittelwerte der ADNS-Titer als bei Tourette-Patienten. Hinsichtlich der Mittelwerte der ASLO-Titer fanden sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden. Die Hypothese, dass Tourette-Patienten höhere bzw. häufiger positive Streptokokken-Antikörpertiter aufweisen als gesunde Probanden, konnte somit in unserer Studie nicht bestätigt werden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Streptokokken-Antikörpertiter muss berücksichtigt werden, dass die Höhe der Titer durch eine Vielzahl von Faktoren wie beispielsweise durch das Alter der Betroffenen, die Jahreszeit, den Ort der Primärinfektion, den zeitlichen Abstand zur Infektion sowie durch eine medikamentöse Behandlung beeinflusst werden kann (Blyth und P. W. Robertson 2006). Im Folgenden sollen diese Faktoren in Bezug auf die Möglichkeit einer Einflussnahme auf unsere Ergebnisse beleuchtet werden.

Kinder und Jugendliche weisen typischerweise höhere Antistreptolysin O- und Anti-DNase B-Titer auf als Erwachsene (Blyth und P. W. Robertson 2006). Bei der Auswertung der im

Rahmen unserer Studie erhobenen Streptokokken-Antikörpertiter wurden die jeweils altersentsprechenden Grenzwerte verwendet (siehe Tabelle 5 unter 3.2.3). Ein potentieller Einfluss des Faktors Alter auf die Höhe der Mittelwerte der Streptokokken-Antikörpertiter, der grundsätzlich beachtet werden muss, kommt in der vorliegenden Studie nicht zum Tragen. Das durchschnittliche Alter lag in der Gruppe der Tourette-Patienten bei 25,7 Jahren und in der Gruppe der gesunden Probanden bei 26,2 Jahren. Da sich in Bezug auf das Alter keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ergaben, kann der Faktor Alter bei der Interpretation der Ergebnisse der Streptokokken-Antikörpertiter vernachlässigt werden.

Durch β -hämolisierende Streptokokken der Gruppe A hervorgerufene Pharyngitiden treten gehäuft in den Wintermonaten auf (Sevinc und Enoz 2007). Aus diesem Grund sind während dieser Jahreszeit höhere Streptokokken-Antikörpertiter in der Bevölkerung zu erwarten. In unserer Studie wurde der Einfluss jahreszeitlicher Schwankungen auf Unterschiede in der Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter zwischen den beiden Gruppen durch abwechselnde Untersuchung von Tourette-Patienten und gesunden Probanden während des gesamten Studienzeitraums reduziert. Ein geringer Einfluss jahreszeitlicher Schwankungen auf Unterschiede in der Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter der Studienteilnehmer kann dennoch nicht völlig ausgeschlossen werden.

Die Höhe der Antistreptolysin O-Titer ist weiterhin von der Lokalisation der Primärinfektion abhängig. Bei Racheninfektionen fallen die ASLO-Titer häufig höher aus als bei Hautinfektionen, da freies Cholesterin in der Haut vermutlich an Streptolysin O bindet und somit die Bildung von Antistreptolysin O beeinträchtigt. Die Antikörperbildung gegen DNase B zeigt sich dagegen von der Lokalisation der Primärinfektion unbeeinflusst (Kaplan et al. 1970). In unserer Studie war(en) die Lokalisation(en) potentiell in der Vorgeschichte stattgehabter Infektion(en) der Tourette-Patienten mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A, die immunologische Prozesse in der Pathogenese des Tourette-Syndroms „getriggert“ haben könnte(n), nicht bekannt. Es wurden jedoch sowohl die Antistreptolysin O-Titer als auch die Anti-DNase B-Titer der Tourette-Patienten und der gesunden Probanden bestimmt. Eine Beeinträchtigung der Signifikanz der Ergebnisse der Streptokokken-Antikörpertiter durch diese Gegebenheit scheint unwahrscheinlich.

Die Antistreptolysin O-Titer haben 3-5 Wochen und die Anti-DNase B-Titer 6-8 Wochen nach einer akuten Infektion ihren Höhepunkt erreicht und beginnen anschließend wieder abzufallen (Blyth und P. W. Robertson 2006). Der zeitliche Abstand zwischen dem Beginn der Infektion und der Bestimmung der Streptokokken-Antikörpertiter spielt somit bei akuten

Infektionen eine entscheidende Rolle. Bei Tourette-Patienten bzw. Patienten mit Erkrankungen der PANDAS-Gruppe sind die Streptokokken-Antikörpertiter jedoch häufig chronisch erhöht. So fanden Martino und Kollegen beispielsweise in einer prospektiv angelegten Studie mit drei Follow-up-Untersuchungen im Abstand von jeweils 11-13 Wochen bei 57% der Tourette-Patienten chronisch erhöhte Streptokokken-Antikörpertiter (Martino et al. 2011). In einer weiteren Studie konnten chronisch erhöhte Streptokokken-Antikörpertiter häufiger bei Kindern mit Tourette-Syndrom mit stark fluktuierendem Krankheitsverlauf im Vergleich zu Tourette-Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf nachgewiesen werden (T. K. Murphy et al. 2004). Inwieweit ein Einfluss des zeitlichen Abstands zwischen Infektion und Bestimmung der Antikörpertiter auch bei chronisch erhöhten Titern von Bedeutung ist, ist unbekannt. Unter dem Gesichtspunkt, dass das Tourette-Syndrom durch ein Auftreten vor dem 18. Lebensjahr definiert (Horst Dilling, Harald J. Freyberger 2016) und somit eine Erkrankung des Kindes- bzw. Jugendalters ist, unser Studienkollektiv jedoch zu 81,7% aus Erwachsenen bestand und die Latenzzeit zwischen Diagnose der Erkrankung und Teilnahme an der Studie bei durchschnittlich 8,6 Jahren lag, sollten die Ergebnisse der Streptokokken-Antikörpertiter dieser Studie kritisch betrachtet werden. Da das Immunsystem einem ständigen Wandel unterliegt, ist es möglich, dass anhand der aktuell erfassten Streptokokken-Antikörpertiter der Tourette-Patienten dieser Studie keine genaue Aussage über potentiell krankheitsauslösende autoimmune Prozesse, die vor mehreren Jahren stattgefunden haben, bei diesen Patienten mehr getroffen werden kann.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Bestimmungen der Streptokokken-Antikörper in dieser Studie nicht zu einem bestimmten Zeitpunkt der Krankheitsphase der Tourette-Patienten, beispielsweise während der Exazerbation, durchgeführt wurden. Häufig finden sich in Phasen der Exazerbation der Erkrankung erhöhte Streptokokken-Antikörpertiter (Cardona und Orefici 2001). Da die Erkrankung einen fluktuierenden Verlauf aufweist (Ludolph et al. 2013) und in der Exazerbation bei einigen Patienten höhere Streptokokken-Antikörpertiter zu messen sind, könnte die Tatsache, dass sich die Tourette-Patienten unseres Studienkollektivs zum Zeitpunkt der Studienvisiten in unterschiedlichen Krankheitsphasen befanden, auch zu einer Nivellierung der Gruppenunterschiede zwischen Tourette-Patienten und gesunden Probanden hinsichtlich der Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter geführt haben.

Unter den Studienteilnehmern wiesen gesunde Probanden tendenziell höhere Streptokokken-Antikörpertiter im Vergleich zu Tourette-Patienten auf. Auch bei etwa 20% der gesunden Normalbevölkerung sind erhöhte ASLO-Titer zu finden (Keitzer 2003). Unter der Annahme, dass dieser Anteil repräsentativ für die gesamte Bevölkerung ist, beträgt die

Wahrscheinlichkeit, dass in einer Stichprobe mit $N=52$ 23 oder mehr gesunde Probanden erhöhte ASLO-Titer aufweisen, gemäß binomialverteilter Zufallsgrößen nur 0,0065%. Somit erklärt diese Tatsache nicht die erhöhte Auftretenswahrscheinlichkeit erhöhter ASLO-Titer in der Gruppe der gesunden Probanden. Faktoren, die die Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter beeinflussen und zu falsch positiven Ergebnissen führen können, stellen chronische Erkrankungen der Leber oder eine akute Tuberkulose dar (Tarek Hammad 2014). Unter den Studienteilnehmern dieser Studie fand sich in der Gruppe der Tourette-Patienten bei niemandem eine Erkrankung der Leber, während bei 1,9% der gesunden Kontrollprobanden eine chronische Lebererkrankung vorlag. Bei keinem der Studienteilnehmer bestand eine akute Tuberkulose. Der prozentuale Anteil der chronischen Erkrankungen der Leber von 1,9% in der Gruppe der gesunden Kontrollen ist dabei sehr gering und erklärt somit die durchschnittlich höheren Streptokokken-Antikörpertiter in dieser Gruppe nicht. Ein Einfluss somatischer Erkrankungen der Studienteilnehmer auf die Ergebnisse der Streptokokken-Antikörpertiter ist damit quasi auszuschließen.

Weiterhin kann die Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter durch die Einnahme von verschiedenen Medikamenten wie Antibiotika (Blyth und P. W. Robertson 2006) oder Antipsychotika beeinflusst werden. Eine antibiotische Behandlung der Studienteilnehmer war ein Ausschlusskriterium dieser Studie. 51,9% der Tourette-Patienten wurden jedoch zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie mit Antipsychotika behandelt. Da das Tourette-Syndrom keine sehr häufige Erkrankung ist, ließ sich dieser Konfundierungsfaktor im Rahmen unserer Studie nicht vermeiden. Neben einer Aktivierung des TH1-Systems führt die Einnahme antipsychotischer Medikamente auch zu einer Aktivierung Antikörperproduzierender B-Zellen und damit des TH2-Systems (Norbert Müller et al. 2000a). Ein Einfluss der Einnahme immunmodulatorischer Antipsychotika auf die Ergebnisse der Antikörpertiter unserer Studie wurde daher post hoc untersucht. Die Unterschiede hinsichtlich der ASLO- und ADNS-Titer zwischen antipsychotisch medizierten und nicht antipsychotisch medizierten Tourette-Patienten erwiesen sich dabei als nicht signifikant. Die Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter scheint somit nicht signifikant durch die Behandlung der Tourette-Patienten mit Antipsychotika beeinflusst worden zu sein.

Eine weitere Substanz, bei der ein Einfluss auf die Immunantwort bereits vielfach beschrieben wurde, stellt das Nikotin dar. Bisherige Studien haben gezeigt, dass entzündliche Erkrankungen wie beispielsweise die Colitis ulcerosa oder die Sarkoidose häufiger bei Nichtrauchern als bei Rauchern auftreten (Harries, Baird und Rhodes 1982; Harf et al. 1986). Dies könnte auf die anti-inflammatorische Wirkung von Nikotin zurückgeführt werden

(Mohan L. Sopori et al. 1998; Mohan Sopori 2002). In aktuelleren Studien wurde allerdings bereits auch eine proinflammatorische Wirkung des Nikotins postuliert (Arnson, Shoenfeld und Amital 2010). Fest steht, dass Nikotin sowohl die zelluläre als auch die humorale Immunantwort zu beeinflussen scheint (Holt 1987; Arnson, Shoenfeld und Amital 2010). In unserem Studienkollektiv rauchten insgesamt 22,1% der Teilnehmer, darunter 25% der Tourette-Patienten und 19,2% der gesunden Probanden. Im Hinblick auf die Verteilung von Rauchern und Nichtrauchern in den beiden Gruppen waren im Gruppenvergleich zwar keine signifikanten Unterschiede zu verzeichnen, der Einfluss des Nikotinkonsums auf die Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter wurde dennoch post hoc ermittelt. Dabei zeigte sich weder bei Tourette-Patienten noch bei gesunden Probanden ein signifikanter Einfluss des Rauchens auf die Höhe der ASLO-Titer, während sich bei Betrachtung der ADNS-Titer der beiden Gruppen ein signifikanter Einfluss des Nikotinkonsums auf die Höhe der Titer ergab. Rauchende Tourette-Patienten wiesen dabei die niedrigsten, rauchende gesunde Probanden die höchsten ADNS-Titer auf. Bei alleiniger Betrachtung des Faktors Rauchen unabhängig von der Diagnose ergaben sich für die ADNS-Titer ebenfalls signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich. Die rauchenden Studienteilnehmer erzielten dabei insgesamt signifikant höhere ADNS-Titer als die Nichtraucher dieser Studie. Ein signifikanter Einfluss des Rauchens nur auf die ADNS- und nicht auf die ASLO-Titer scheint allerdings verwunderlich. Ob und inwiefern der Faktor Rauchen bzw. der Nikotinkonsum tatsächlich die Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter beeinflusst, sollte in weiterführenden Studien zunächst überprüft werden, bevor hieraus Schlussfolgerungen gezogen werden können.

Einen weiteren wichtigen Konfundierungsfaktor dieser Studie stellt, wie bereits erwähnt, das Außerachtlassen der sogenannten PANDAS-Kriterien bei der Auswahl der Tourette-Patienten unseres Studienkollektivs dar. Infekte mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A sind eventuell nur bei dieser Untergruppe von Patienten an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt. Der Einschluss von Tourette-Patienten in die Studie, bei denen postinfektiöse bzw. immunologische Mechanismen pathophysiologisch keine Rolle spielen, könnte zu häufiger negativen bzw. insgesamt niedrigeren Streptokokken-Antikörpertitern geführt haben als dies bei einem „reinen“ PANDAS-Studienkollektiv der Fall gewesen wäre. Die PANDAS-Kriterien sind zwar nicht unumstritten (Kurlan und Kaplan 2004), jedoch derzeit bei der Ermittlung einer Subgruppe an Tourette-Patienten, deren Erkrankung in einem potentiellen Zusammenhang zu einer A-Streptokokkeninfektion mit postinfektiöser autoimmuner Genese steht, ein wichtiger Anhaltspunkt. Zukünftige Studien, die immunologische Mechanismen in der Pathogenese des Tourette-Syndroms erforschen, sollten daher - nach Optimierung der

bestehenden PANDAS-Diagnosekriterien mit bestenfalls Festlegung serologischer Marker zur objektiven Differenzierung zwischen immunvermittelten und anderen Formen des Tourette-Syndroms - an einem Studienkollektiv von Tourette-Patienten, das die modifizierten Kriterien der PANDAS-Gruppe erfüllt, durchgeführt werden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die lange durchschnittliche Latenzzeit von 8,6 Jahren zwischen Diagnosestellung bzw. potentieller GABHS-Infektion und Teilnahme der Tourette-Patienten an dieser Studie, die Bestimmung der Streptokokken-Antikörpertiter unabhängig von der Krankheitsphase der Patienten sowie die von den PANDAS-Diagnosekriterien unabhängige Rekrutierung der Tourette-Patienten relevante Faktoren darstellen, die die Ergebnisse der Streptokokken-Antikörpertiter der Patienten dieser Studie beeinflusst haben könnten. Ein Einfluss des Alters der Studienteilnehmer, der jahreszeitlichen Schwankungen, der Lokalisation der Primärinfektion, des Bestehens somatischer Erkrankungen, der Einnahme von Antipsychotika sowie des Nikotinkonsums auf die Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter scheint in dieser Studie weniger bedeutend, ist allerdings nicht komplett auszuschließen. Das Fehlen signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter bzw. des Vorliegens positiver Antistreptolysin O- oder Anti-DNase B-Titer zwischen den Tourette-Patienten unserer Studie und der gesunden Kontrollgruppe schließt eine Infektion mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A im Kindesalter als Ursache nachfolgender autoimmuner Prozesse jedoch nicht aus. Es wird vermutet, dass GABHS-Infektionen, die lediglich als Auslöser für den Ausbruch der Erkrankung im Kindesalter dienen, bei einer Untergruppe von Tourette-Patienten neben der Produktion der standardmäßig messbaren Antikörper gegen die Streptokokkenproteine Streptolysin O und DNase B auch die Produktion von Antikörpern gegen eine Vielzahl weiterer Streptokokkenantigene verursachen und manche dieser Antikörper im Rahmen eines Molekularen Mimikry's aufgrund struktureller Ähnlichkeiten zwischen Streptokokkenantigenen und neuronalen Strukturen nach Passage der Blut-Hirn-Schranke mit Hirngewebe kreuzreagieren und so neuronale Prozesse beeinflussen bzw. die Ticstörung unterhalten. In Analogie zu den Ergebnissen der Rachenabstriche gilt auch hier, dass nicht zwingend ein linearer Zusammenhang zwischen dem Auftreten antineuronaler Antikörper und dem Auftreten der bekannten Streptokokken-Antikörper Antistreptolysin O und Anti-DNase B vorliegen muss. Es wäre denkbar, dass bei einigen Tourette-Patienten nach einer gewissen Latenzzeit zur Infektion zwar keine erhöhten Antistreptolysin O oder Anti-DNase B-Titer, dagegen jedoch noch antineuronale Antikörper nachweisbar sind, die die potentiellen autoimmunen Prozesse unterhalten. Andererseits wäre es auch vorstellbar, dass das Auftreten

antineuronaler Antikörper zu einer einmaligen Schädigung neuronaler Strukturen mit persistierender Symptomatik führt. Der fluktuierende Verlauf der Erkrankung steht dennoch im Widerspruch zu dieser Hypothese. Andere Studien haben bereits demonstriert, dass das Vorliegen antineuronaler Antikörper nicht mit dem Auftreten erhöhter Titer gegen die standardmäßig bestimmten Streptokokken-Antikörper Antistreptolysin O und Anti-DNase B korreliert (Pavone et al. 2004). Loiselle und Kollegen zeigten außerdem, dass sich die Probabilität des Auftretens antineuronaler Antikörper anhand der Höhe der Antikörpertiter für Anti-Streptolysin O und Anti-DNase B nicht vorhersagen lässt (Loiselle et al. 2003). Welche Rolle die Streptokokken-Antikörper Anti-Streptolysin O und Anti-DNase B in der Pathogenese des Tourette-Syndroms bzw. der Diagnostik autoimmuner Prozesse bei Tourette-Patienten einnehmen, bleibt weiterhin ungewiss.

Hypothese 8: Höhere Streptokokken-Antikörpertiter gehen mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten einher.

Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A scheinen eine klinische Verschlechterung der Ticstörung bewirken zu können. Dabei kommt es in den Wintermonaten, in denen GABHS-Infektionen gehäuft auftreten, unter Tourette-Patienten signifikant häufiger zu einer Exazerbation der Ticstörung (T. K. Murphy et al. 2004).

Einige Studien haben bereits gezeigt, dass Tourette-Patienten mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung höhere Streptokokken-Antikörpertiter aufweisen als solche mit geringerem Schweregrad der Erkrankung (Cardona und Orefici 2001). Sollten höhere Streptokokken-Antikörpertiter mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung einhergehen, so könnte dies therapeutische Konsequenzen haben. Da in einigen weiteren Studien jedoch kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter und dem Schweregrad der Ticstörung festgestellt werden konnte (Bradley S. Peterson et al. 2000), bleibt die Datenlage hierzu bisher umstritten. Diese Studie hatte daher unter anderem zum Ziel, eine potentielle Korrelation zwischen der Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter und der Stärke der Ausprägung der Ticstörung zu untersuchen.

Korrelationsanalysen zwischen den Werten der Antistreptolysin O-Titer und den erreichten Punktwerten der YGTSS der Tourette-Patienten erbrachten in unserer Studie keine signifikanten Korrelationen. Die Höhe der Anti-DNase B-Titer korrelierte jedoch für die Werte der Follow-up-Untersuchung negativ signifikant mit der Stärke der Ausprägung der Ticstörung. Da sich diese Korrelation für die Werte der ADNS-Titer und der YGTSS der

Baseline-Untersuchung trotz der größeren Fallzahl als nicht signifikant erwiesen hatte und auch nach Anwendung des Bonferroni-Holm-Korrekturverfahrens das statistische Signifikanzniveau nicht mehr erreichte, sollte dieses Ergebnis differenziert betrachtet und vielmehr im Sinne eines statistischen Artefakts interpretiert werden. Auffällig ist dennoch, dass alle Korrelationen zwischen der Höhe der Streptokokken-Antikörpertiter und den Werten der YGTSS negativ waren. Die Hypothese, dass höhere Streptokokken-Antikörpertiter mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung einhergehen, konnte in unserer Studie somit nicht bestätigt werden.

Wir vermuten aufgrund der Ergebnisse der Streptokokken-Antikörpertiter dieser Studie, dass möglicherweise kein bzw. kein linearer Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Streptokokken-Antikörpertiter Antistreptolysin O oder Anti-DNase B und dem Auftreten potentieller antineuronaler Antikörper vorliegt. Die Richtigkeit dieser Hypothese vorausgesetzt, wäre es demnach nicht verwunderlich, keine positive Korrelation zwischen der Höhe der ASLO- und/oder der ADNS-Titer und dem Ausprägungsgrad der Ticstörung zu finden. Weiterführende Studien an einem jüngeren Studienkollektiv an Tourette-Patienten, die optimierte Diagnosekriterien der PANDAS-Gruppe erfüllen, sind nötig, um zu überprüfen, ob tatsächlich kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Antistreptolysin O- und/oder der Anti-DNase B-Titer und dem Ausprägungsgrad der Ticstörung besteht.

Hypothese 9: Tourette-Patienten weisen höhere bzw. häufiger positive Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin auf als gesunde Probanden.

Als potentieller pathogenetischer Mechanismus des Tourette-Syndroms wird ein Molekulares Mimikry, das durch die Bildung antineuronaler Antikörper nach bakteriellen Infektionen gekennzeichnet ist, diskutiert. Durch eine Zunahme der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke auf der Basis einer chronisch-inflammatorischen Immunlage könnten diese Autoantikörper die BHS passieren und mit Strukturen des zentralen Nervensystems kreuzreagieren. Dabei ist bisher weitgehend ungeklärt, gegen welche Strukturen des ZNS sich eine derartige Autoimmunreaktion richten könnte.

Eine Studie von Besgen und Kollegen identifizierte das Protein Ezrin als potentielles Autoantigen bei einer durch Streptokokken getriggerten, T-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankung, der Psoriasis. Sequenzalignements ergaben dabei homologe Peptide aus bis zu sieben Aminosäuren zwischen dem Protein Ezrin und Proteinen der Streptokokken der Gruppe A (Besgen et al. 2010). Da auch beim Gilles-de-la-Tourette-Syndrom ein

ätiologischer Zusammenhang zwischen Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A und der Entstehung dieser neuropsychiatrischen Erkrankung vermutet wird, wurde in dieser Studie unseres Wissens nach zum ersten Mal das Protein Ezrin als potentiell Autoantigen eines Molekularen Mimikry's bei Tourette-Patienten untersucht. Es ist aufgrund seiner Expression im menschlichen Gehirn (Grönholm et al. 2005), insbesondere in der frühen Entwicklungsphase (Paglini et al. 1998), seiner Mitwirkung am Neuronenwachstum und an der neuronalen Differenzierung (Goslin et al. 1989), seinen multiplen Funktionen in den Bereichen Zelladhäsion, Zellwachstum und Zellkommunikation (Bretscher, Edwards und Fehon 2002) sowie seiner Beteiligung an immunologischen Prozessen (Thuillier et al. 1994; Roumier et al. 2001; Shaffer et al. 2009) in der Pathogenese des Tourette-Syndroms von besonderem Interesse.

Die Bestimmung der Antikörper gegen das Protein Ezrin erfolgte in dieser Studie anhand eines zu diesem Zweck eigens entwickelten ELISAs aus tiefgefrorenen Seren von Tourette-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe. Die Hypothese, dass in der Gruppe der Tourette-Patienten signifikant höhere bzw. häufiger positive Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin vorliegen als bei gesunden Probanden, konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden, da sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen zeigten. Im Folgenden werden mögliche Faktoren eruiert, die die Ergebnisse der Untersuchung der Ezrin-Antikörper beeinflusst haben könnten.

Wie bereits im Abschnitt 5.1.4 beschrieben, wies der zur Ermittlung der Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin entwickelte ELISA mehrere methodische Schwachpunkte auf. Die Empfindlichkeit dieses ELISAs war dabei möglicherweise nicht ausreichend, geringere Konzentrationen an Ezrin-Antikörpern im untersuchten Serum zu erfassen. Eine zu geringe Empfindlichkeit des Tests könnte falsch negative Resultate in der Gruppe der Tourette-Patienten bedingt und damit zu einer Nivellierung der Signifikanz der Unterschiede zwischen den Gruppen beigetragen haben.

Weiterhin wurde unser ELISA erst nach Abschluss der Rekrutierung aller Studienteilnehmer im Labor entwickelt. Zum Zeitpunkt der Bestimmung der Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin waren die ältesten Proben bereits rund 4 Jahre bei -25°C - -30°C eingefroren. Aufgrund dieser langen Zeitspanne zwischen Probengewinnung und Durchführung des ELISAs lässt sich nicht ausschließen, dass potentielle, im Serum vorhandene Ezrin-Antikörper zum Zeitpunkt der labortechnischen Erfassung an Aktivität verloren hatten und damit vermindert

bzw. nicht mehr nachweisbar waren. Die unseren Erwartungen widersprechenden Ergebnisse in der Gruppe der Tourette-Patienten könnten auch hierdurch zu erklären sein.

In Analogie zu den Ergebnissen der Antikörpertiter für Antistreptolysin O und Anti-DNase B könnte auch die Bestimmung der Antikörper gegen das Protein Ezrin unabhängig von der jeweiligen Krankheitsphase der Tourette-Patienten und eine Rekrutierung der Tourette-Patienten unabhängig von den PANDAS-Diagnosekriterien die Ergebnisse des ELISAs bezüglich der Höhe der Ezrin-Antikörpertiter beeinflusst haben. In bisherigen Studien ließen sich teilweise antinukleäre oder antineuronale Antikörper bezogen auf die Gesamtzahl der Studienteilnehmer ebenfalls eher selten nachweisen. In der Studie von Loisele und Kollegen (2003) fanden sich nur bei circa 9% der Tourette-Patienten antinukleäre Antikörper. In unserer Studie wiesen 5,8 % der Tourette-Patienten Antikörper gegen das Protein Ezrin auf. Pavone und Kollegen (2004) dagegen beobachteten das Auftreten antineuronaler Antikörper an einem reinen PANDAS-Studienkollektiv in 63,6% der Fälle und damit signifikant häufiger im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ob die Differenz dieser Ergebnisse durch methodische Unterschiede oder durch den Anteil an Tourette-Patienten an der Stichprobe, bei denen autoimmune Prozesse pathogenetisch beteiligt sind und die derzeit zur PANDAS-Gruppe gezählt werden, bedingt ist, lässt sich nicht beurteilen.

Da vermutet wird, dass es sich bei den Antikörpern gegen das Protein Ezrin um antineuronale Antikörper handelt, wäre außerdem denkbar, dass diese potentiellen Autoantikörper bei den Tourette-Patienten dieser Studie nach der langen Latenzzeit von mindestens 8,6 Jahren zwischen Erstmanifestation der Erkrankung und Datenerhebung nicht mehr im Serum, sondern nur noch im Liquor nachweisbar sind. Untersuchungen zu antineuronalen Antikörpern bei Tourette-Patienten im Liquor scheinen derzeit jedoch noch nicht zu existieren (Pubmed: tourette, antineuronal antibodies, liquor: keine Treffer).

In dieser Studie ließen sich bei drei (5,8%) Tourette-Patienten und einer (1,9%) gesunden Kontrollperson Antikörper gegen das Protein Ezrin nachweisen. Auch wenn diese Ergebnisse das statistische Signifikanzniveau bei Weitem nicht erreichen, ist trotzdem anzumerken, dass in der Gruppe der Tourette-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe dreimal so häufig Antikörper gegen das Protein Ezrin auftraten. Bei einer größeren Stichprobe wären die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen somit möglicherweise signifikant geworden. Vorausgesetzt, dass sich die Standardabweichungen sowie die Mittelwerte von Patienten- und Kontrollgruppe nicht grundlegend von der vorliegenden Untersuchung unterscheiden, dürfte die Effektstärke in diesem Fall trotzdem eher gering sein, da die Standardabweichungen in der

Gruppe der Tourette-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe mit 0,2 im Vergleich zum Mittelwertsunterschied von 0,1 relativ groß sind.

Die Tatsache, dass die Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin mit den Anti-DNase B-Titern in der Gruppe der Tourette-Patienten positiv signifikant korrelieren, scheint jedoch die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen A-Streptokokkeninfektionen und neuronalen Veränderungen und somit die eines Molekularen Mimikry's in der Pathogenese des Tourette-Syndroms, zumindest bei einer Untergruppe von Tourette-Patienten, zu stützen. Da die DNase B-Antikörper länger als die Streptolysin O-Antikörper im Serum persistieren, sind sie für die Diagnose von Erkrankungen wie der Chorea minor Sydenham oder einer PANDAS, die mit langer Latenz zu einer GABHS-Infektion auftreten, von Bedeutung (Keitzer 2003). Die signifikant positive Korrelation zwischen der Höhe der DNase B-Antikörpertiter und der Ezrin-Antikörpertiter der Tourette-Patienten könnte für eine Rolle des Proteins Ezrin als potentiell „Target“ für ein Molekulares Mimikry nach Infektionen mit β -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A beim Gilles-de-la-Tourette-Syndrom sprechen.

Im Folgenden sollen, die Richtigkeit unserer Hypothese hinsichtlich des Auftretens von Ezrin-Antikörpern bei Tourette-Patienten vorausgesetzt, noch die Auswirkungen potentieller Antikörper gegen das Protein Ezrin auf die Entstehung und Persistenz des Tourette-Syndroms betrachtet werden. Aufgrund der multiplen Funktionen des Proteins Ezrin behalten diese Überlegungen hypothetischen Charakter und müssen in weiterführenden Studien zunächst untersucht und geprüft werden.

Ezrin ist im Gehirn am Neuronenwachstum und der neuronalen Differenzierung beteiligt (Goslin et al. 1989). Beim Auftreten potentiell destruktiver Antikörper gegen das Protein Ezrin wäre denkbar, dass es hierdurch zu Störungen des Neuronenwachstums und der neuronalen Differenzierung und damit zu „Fehlverschaltungen“ im Bereich der Basalganglien kommt. Eine falsche Prozessierung mancher Signale durch das Striatum mit vermehrter Dopaminausschüttung könnte die Ausführung immer rezidivierender Bewegungsmuster bedingen. Eine vermehrte Ausschüttung des Neurotransmitters Dopamin reduziert zudem adhäsive und migratorische Funktionen der regulatorischen T-Zellen und damit deren immunsuppressive Wirkung (Kipnis et al. 2004). Eine Hemmung der T_{regs} könnte somit die autoimmunen Reaktionen zusätzlich verstärken.

Da das Protein Ezrin auch an immunologischen Prozessen beteiligt ist, sind weitere Mechanismen, die die Tics unterhalten und eine Fluktuation der Symptomatik hervorrufen, möglich. Einerseits wird vermutet, dass T-Lymphozyten durch das Protein Ezrin stimuliert

werden können. T-Lymphozyten wiederum stimulieren B-Lymphozyten zur Bildung von Antikörpern. Dabei könnte es durch ein Molekulares Mimikry unter anderem auch zur Bildung von Autoantikörpern gegen das Protein Ezrin kommen, die dieses hemmen und in seiner Funktion beeinträchtigen. Folglich werden T- und B-Lymphozyten weniger stimuliert und weniger Autoantikörper gegen das Protein Ezrin gebildet. Das Protein Ezrin kann wieder neu gebildet werden, stimuliert dann jedoch erneut vermehrt T-Lymphozyten, die über eine wiederholte Stimulation der B-Lymphozyten eine erneute verstärkte Autoantikörperbildung anregen. Es stellt sich damit ein Regelkreis ein, der einen möglichen Erklärungsansatz für die fluktuierende Symptomatik beim Tourette-Syndrom darstellt. Da die Expression des Proteins Ezrin und damit sein Einfluss auf neuronale Prozesse im Erwachsenenalter abnimmt (Paglini et al. 1998), könnte dies zur häufig beobachteten Besserung der Ticstörung in der Adoleszenz führen (Bloch et al. 2006). Beim Erwachsenen findet sich das Protein Ezrin vor allem in Astrozyten. Eine Aufgabe der Astrozyten besteht in der Modulation und Koordination der synaptischen Aktivität (Haydon 2001; Fellin, Pascual und Haydon 2006). Eine Fehlkoordination der synaptischen Aktivität durch Autoantikörper gegen das Protein Ezrin ist ebenso denkbar. Da das Protein Ezrin maßgebend für das Auswachsen und die Bewegung der Astrozytenfortsätze zu sein scheint (Lavialle et al. 2011), könnten bei Vorliegen von Ezrin-Autoantikörpern durch Wegfall dieser Funktionen die im Bereich der Synapse ausgeschütteten Transmitter auch an anderen Synapsen der Umgebung wirken und es so zu einer gestörten Signalübertragung zwischen Nervenzellen kommen.

Auch eine andere Theorie wäre vorstellbar: Pore und Kollegen (2013) zufolge hat das Protein Ezrin regulierenden Einfluss auf die Stärke der B- und T-Zell-Interaktion und moduliert das Ausmaß der humoralen Immunantwort. Eine Hemmung des Proteins Ezrin durch Autoantikörper könnte dabei eine überschießende Immunreaktion mit erhöhter Proliferation von B-Lymphozyten, vermehrter Differenzierung von B-Lymphozyten in Plasmazellen und verstärkter Antikörperproduktion hervorrufen. Dieser Prozess könnte in einer Exazerbation der Tic-Symptomatik münden.

Wenn man bedenkt, dass das Protein Ezrin auch an der Regulation der Apoptose in T-Lymphozyten beteiligt ist (Lozupone et al. 2004; Kuo et al. 2010), ergeben sich hieraus weitere theoretische Überlegungen. Vorausgesetzt, dass das Protein Ezrin auch bei der Apoptose in Neuronen ähnliche Funktionen wie in T-Lymphozyten übernimmt und seine Hemmung zu einer Steigerung des Fas-vermittelten Zelltods führt, könnten Autoantikörper gegen Ezrin die Apoptose von Neuronen hervorrufen und hierdurch wichtige neuronale Prozesse beeinflussen.

Möglicherweise sind an der Genese des Tourette-Syndroms auch mehrere Autoantikörper beteiligt. In der Studie von Bombaci und Kollegen (2009) fand sich eine Immunantwort gegen mehrere Streptokokkenantigene, wobei die Immunantwort in der Gruppe der Tourette-Patienten im Vergleich zu zwei Kontrollgruppen (siehe 1.2.5) in Bezug auf die Anzahl der erkannten Antigene und die Stärke der Immunreaktion am ausgeprägtesten ausfiel. In der Pathogenese des Tourette-Syndroms bzw. ätiologisch vermutlich verwandter Erkrankungen wie der Chorea Sydenham wurden bereits verschiedene potentielle Autoantikörper wie das Lysogangliosid (Kirvan et al. 2006), die Pyruvatkinase M1 (Dale et al. 2006; Kansy et al. 2006), die neuronenspezifische bzw. nicht-neuronale Enolase (Dale et al. 2006) und die Aldolase C (Dale et al. 2006) diskutiert. Auch die Studie von Besgen et al. (2010) identifizierte mehrere potentielle Autoantikörper bei der Psoriasis, darunter das Protein Ezrin. Ezrin könnte somit trotz unserer eventuell methodisch bedingten nicht signifikanten Ergebnisse auch beim Tourette-Syndrom eines von mehreren Autoantigenen sein, die in der Pathogenese einer Untergruppe von Tourette-Patienten von Bedeutung sind.

Hypothese 10: Höhere Ezrin-Antikörpertiter gehen mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten einher.

Verschiedene Studien haben in der Vergangenheit bereits einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten antineuronaler Antikörper und dem Schweregrad der Ticstörung untersucht. Dabei ist jedoch bis heute unklar, gegen welche Zielstruktur sich diese antineuronalen Autoantikörper richten. Entsprechend unterschiedlich sind demnach auch die Ergebnisse derartiger Korrelationsanalysen. Während Singer und Kollegen (1999) beispielsweise keine Korrelation zwischen antineuronalen Antikörpern und der Ausprägung der Tic-Symptomatik feststellten, beschrieben Pavone et. al. (2004) einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten antineuronaler Antikörper und dem Schweregrad der Erkrankung. Die Richtigkeit der Hypothese, dass das Protein Ezrin als potentieller Autoantigen eines Molekularen Mimikry's beim Tourette-Syndrom fungiert, vorausgesetzt, wäre zu erwarten, dass höhere Ezrin-Antikörpertiter bzw. mehr Antikörper gegen das Protein Ezrin mit einer stärkeren Ausprägung der Ticstörung einhergehen.

In unserer Studie ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen den Antikörpertitern gegen das Protein Ezrin und den erreichten Punktwerten der YGTSS der Tourette-Patienten. Hypothese 10 kann somit nicht bestätigt werden. Bereits genannte Konfundierungsfaktoren wie die Rekrutierung der Tourette-Patienten unabhängig von den Diagnosekriterien der

PANDAS-Gruppe, die lange Latenzzeit zwischen Krankheitsausbruch bzw. Diagnosestellung und Probengewinnung, die Bestimmung der Ezrin-Antikörpertiter unabhängig von der Krankheitsphase der Patienten, das zu lange Lagern der tiefgefrorenen Proben sowie methodische Einschränkungen des Nachweisverfahrens könnten sich auch auf die Ergebnisse dieser Korrelationsanalyse ausgewirkt haben. Es bleibt damit weiterführenden Studien vorbehalten, diese Parameter in einem erneuten Setting zu berücksichtigen und zu prüfen, ob tatsächlich kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Antikörpern bzw. der Höhe der Antikörpertiter gegen das Protein Ezrin und dem Ausprägungsgrad der Ticstörung besteht.

5.3 Fazit und Ausblick

Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung immunologischer Mechanismen in der Pathogenese des Tourette-Syndroms zu erforschen. Postinfektiöse autoimmune Prozesse waren dabei von besonderem Interesse. Basierend auf der Hypothese, dass Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A bei entsprechender genetischer Prädisposition einer Untergruppe von Tourette-Patienten zur Bildung von mit dem zentralen Nervensystem kreuzreagierenden Streptokokken-Antikörpern führen, wurde das Protein Ezrin als potentieller Autoantigen dieses Molekularen Mimikry's bestimmt. Weiterhin wurde eine pathophysiologische Bedeutung von Staphylokokkeninfektionen sowie die Rolle des Proteins Cystatin C als biologischer Marker autoimmuner Prozesse beim Tourette-Syndrom untersucht. Potentielle Zusammenhänge zwischen komorbiden Symptomen oder Stress und der Stärke der Ausprägung der Ticstörung bei Tourette-Patienten sowie zwischen dem Schweregrad der Ticstörung und der Beeinträchtigung der Lebensqualität von Tourette-Patienten wurden ebenfalls analysiert.

Die Ergebnisse unserer Studie stützen bisherige Erkenntnisse zum Tourette-Syndrom nur teilweise. Signifikante positive Korrelationen fanden sich zwischen der Ausprägung einer komorbiden Symptomatik sowie des Faktors Stress und der Schwere der Ticstörung der Tourette-Patienten. Eine stärker ausgeprägte Ticstörung ging außerdem mit einer stärkeren Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten einher. Im Gegensatz zu einigen bisher veröffentlichten Studien fanden sich in unserem Studienkollektiv jedoch weder häufiger positive Rachenabstriche noch signifikant erhöhte bzw. häufiger positive Streptokokken-Antikörpertiter in der Gruppe der Tourette-Patienten. Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Streptokokken-Antikörper und dem Schweregrad der Ticstörung der Tourette-Patienten lag in dieser Studie nicht vor. Weiterhin ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Tourette-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe in Bezug auf den Staphylokokken-Antikörper Antistaphylolysin- α und das Protein Cystatin C. Antikörper gegen das Protein Ezrin waren zwar häufiger in der Gruppe der Tourette-Patienten nachweisbar, die Ergebnisse erreichten das statistische Signifikanzniveau dennoch bei Weitem nicht. Eine Korrelation zwischen der Höhe bzw. der Häufigkeit des Auftretens der Antikörper gegen das Protein Ezrin und der Ausprägung der klinischen Symptomatik der Tourette-Patienten ließ sich nicht nachweisen. Es fand sich jedoch eine signifikant positive Korrelation zwischen der Höhe der Anti-DNase B-Titer und der Höhe der Ezrin-Antikörpertiter.

Die vorliegende Arbeit kann somit die Rolle des Proteins Ezrin als potentielles Autoantigen eines Molekularen Mimikry's nach Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A beim Tourette-Syndrom nicht belegen, jedoch auch nicht vollständig widerlegen. Im Hinblick auf vermutete Zusammenhänge zwischen komorbiden Symptomen oder Stress und der Stärke der Ausprägung der Ticstörung sowie zwischen der Stärke der Ausprägung der Ticstörung und der Beeinträchtigung der Lebensqualität von Tourette-Patienten bestätigt sie die Erkenntnisse bisheriger Untersuchungen (Zhu et al. 2006; Bornstein, Stefl und Hammond 1990; Eapen et al. 2004; Elstner et al. 2001; Eddy et al. 2011).

Es ist nicht auszuschließen, dass die mangelnde Signifikanz der Ergebnisse dieser Studie, insbesondere hinsichtlich der Antikörper gegen das Protein Ezrin, eher durch methodische Einschränkungen als durch einen tatsächlich fehlenden Zusammenhang zu erklären ist. Verschiedene limitierende Faktoren, darunter methodische Schwachpunkte des Nachweisverfahrens für Antikörper gegen das Protein Ezrin, die Bestimmung der Antikörper aus über einen langen Zeitraum tiefgefrorenen Seren sowie Defizite bei der Auswahl des Studienkollektivs könnten hierfür eine Ursache darstellen. Da überwiegend erwachsene Tourette-Patienten an der Studie teilnahmen, der Erkrankungsbeginn beim Tourette-Syndrom jedoch im Kindesalter liegt, fanden die Messungen mit einer durchschnittlichen Latenzzeit von mindestens 8,6 Jahren zum Ausbruch der Erkrankung statt. Dieser Faktor könnte die Signifikanz unserer Ergebnisse entscheidend beeinflusst haben. Darüber hinaus stellt das Tourette-Syndrom ein heterogenes Krankheitsbild dar, dem möglicherweise verschiedene pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen. Bisher sind keine serologischen Marker zur Differenzierung zwischen Tourette-Patienten, bei denen immunologische Prozesse pathophysiologisch von Bedeutung sind, und Tourette-Patienten, bei denen die Erkrankung pathogenetisch anders begründet ist, bekannt. Zur Unterscheidung dieser Subgruppen beim Tourette-Syndrom existieren derzeit nur die in professionellen medizinischen Fachkreisen umstrittenen PANDAS-Diagnosekriterien. Aufgrund fehlender serologischer Marker bzw. offiziell anerkannter Diagnosekriterien könnte eine unzureichende Selektion der Patienten, deren Krankheitsbild auf eine Immundysregulation zurückzuführen ist, ebenso eine Nivellierung der Differenzen zwischen Tourette-Patienten und gesunden Kontrollen in dieser Studie bedingt haben. Ein Hauptaugenmerk zukünftiger Studien dieses Forschungsbereichs sollte daher auf der Identifikation homogener Subgruppen beim Tourette-Syndrom liegen, die durch klinische und serologische Charakteristika definiert werden. Die Präsenz antineuronaler Antikörper könnte dabei als serologischer Marker eventuell eine Rolle spielen (P. J. Hoekstra et al. 2002). Auch die Definition von Kriterien zur Klassifizierung verschiedener

Krankheitsstadien wäre für die Entwicklung einer gezielteren, stadienabhängigen Therapie von Vorteil. Während beispielsweise Patienten mit potentiell postinfektiöser immunologischer Krankheitsgenese bei Erstmanifestation im Kindesalter vermutlich eher von einer antibiotischen Therapie profitieren, könnte sich bei Tourette-Patienten mit bereits über einen längeren Zeitraum bestehender Symptomatik eine immunmodulatorische Therapie als wirkungsvoller erweisen (Norbert Müller 2007). Zudem wurden die Messungen der Antikörpertiter und aller weiteren Parameter dieser Studie nicht in der Exazerbationsphase durchgeführt, sodass sich die in die Studie eingeschlossenen Tourette-Patienten zum Zeitpunkt der Datenerfassung in unterschiedlichen Krankheitsphasen befanden. Aufgrund des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung mit Vorliegen höherer Antikörpertiter in der Phase der Exazerbation bei einem Teil der Patienten (Cardona und Orefici 2001) könnte diese Tatsache die Signifikanz unserer Ergebnisse ebenfalls beeinträchtigt haben. In Bezug auf die Auswahl des Studienkollektivs sollten nachfolgende Studien daher auch den Einfluss der Krankheitsphase zum Zeitpunkt der Datenerhebung sowie den Einfluss der Zeitspanne zwischen Studienteilnahme und Krankheitsbeginn berücksichtigen. Studien, die in der Exazerbationsphase sowie an einem Studienkollektiv im Kindesalter – bestenfalls bereits bei Erstmanifestation der Erkrankung – durchgeführt werden, sind zu bevorzugen. Eine höhere Fallzahl wäre insbesondere für zukünftige Studien, die antineuronale Antikörper in der Pathogenese des Tourette-Syndroms untersuchen, erstrebenswert. Besonders wertvoll wäre zudem die Bestimmung antineuronaler Antikörper im Liquor von Tourette-Patienten. Ein Einfluss der Einnahme von Antipsychotika auf die Höhe der Antikörpertiter konnte in dieser Studie zwar nicht festgestellt werden, eine immunmodulatorische Wirkung dieser Medikamentengruppe ist dennoch bekannt. Um eine Verzerrung der Ergebnisse durch diesen Faktor zu vermeiden, sollte eine Datenerhebung im Rahmen weiterer Studien zur Erforschung autoimmuner Mechanismen in der Pathogenese des Tourette-Syndroms bevorzugt an nicht medizierten Patienten erfolgen. Da nahezu alle bisher untersuchten Autoimmunerkrankungen mit bestimmten HLA-Phänotypen assoziiert zu sein scheinen (Vollmar, Zündorf und Dingermann 2013), wäre eine Untersuchung des HLA-Systems bei Tourette-Patienten ebenfalls von großem Interesse. Des Weiteren mangelt es an bildgebenden Studien, die molekulare Prozesse im Bereich der Blut-Hirn-Schranke visualisieren (P. J. Hoekstra et al. 2002). Die Darstellung potentieller Leckagen der Blut-Hirn-Schranke bei Tourette-Patienten mittels MRT analog zur Studie von Kienzle und Kollegen (1991) bei der Chorea Sydenham könnte außerdem einen Fortschritt bei der Aufklärung immunologischer Krankheitsmechanismen des Tourette-Syndroms bedeuten. Im Hinblick auf das Studiendesign

zukünftiger Studien sind longitudinale Studien gegebenenfalls zu bevorzugen, da sie gegenüber Fall-Kontroll-Studien bzw. Querschnittsstudien den Vorteil haben, dass das Risiko zufälliger Messwertschwankungen durch mehrere Messungen der zu untersuchenden Parameter über einen längeren Zeitraum minimiert werden kann. Eine weitere wichtige Limitation von Fall-Kontroll-Studien stellt die Tatsache dar, dass sie keinen kausalen Zusammenhang zwischen einzelnen Parametern aufzeigen können. In der vorliegenden Studie bleibt beispielsweise unklar, auf welchen molekularen Mechanismen die gefundenen Korrelationen zwischen dem Schweregrad psychiatrischer Begleiterkrankungen oder Stress und der Stärke der Ausprägung der Ticstörung beruhen. Eine Aufklärung dieser Mechanismen in weiterführenden Studien scheint insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung neuer, effektiverer Therapien zur Behandlung des Tourette-Syndroms und seiner assoziierten Komorbiditäten von Bedeutung.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass diese Dissertation einen wichtigen Schritt zur Evaluation autoimmuner Mechanismen in der Pathogenese des Tourette-Syndroms darstellt und sich unseres Wissens nach als erste mit der Bedeutung des Proteins Ezrin als potentiell Autoantigen bei Tourette-Patienten befasst. Ob die teils unseren Erwartungen nicht entsprechenden Ergebnisse dieser Studie durch methodische Limitationen oder durch das tatsächliche Fehlen eines Zusammenhangs bedingt sind, ist unklar. Da das Tourette-Syndrom eine komplexe, multifaktorielle Erkrankung darstellt, ist seine Genese möglicherweise nicht durch einen einzigen Pathomechanismus oder ein alleiniges Autoantigen erklärbar. Weiterführende Studien sollten ihren Fokus auf die Identifikation klinisch und serologisch definierter homogener Subgruppen beim Tourette-Syndrom legen und in Subgruppen, bei denen autoimmune Prozesse ätiologisch eine Rolle zu spielen scheinen, gezielt nach potentiellen antineuronalen Antikörpern suchen. Diese Studie verstärkt zudem Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen psychiatrischen Begleiterkrankungen oder Stress und der Ausprägung der Ticstörung und zeigt die Dringlichkeit der Erforschung pathophysiologischer Mechanismen auf, da der Schweregrad der Ticstörung und die Beeinträchtigung der Lebensqualität der Tourette-Patienten stark miteinander korrelieren. Eine Aufklärung der potentiell autoimmunen Mechanismen bei einer Untergruppe von Tourette-Patienten sowie der pathophysiologischen Prozesse des in unserer Studie festgestellten Zusammenhangs zwischen der Ausprägung einer komorbiden Symptomatik oder Stress und der Schwere der Ticstörung der Tourette-Patienten scheint im Hinblick auf die Entwicklung neuer und gezielterer Therapien zur Behandlung des Tourette-Syndroms und seiner assoziierten Komorbiditäten essentiell. In Anbetracht der Relevanz des möglichen

Versagens regulatorischer Mechanismen des Immunsystems bei einer Untergruppe von Tourette-Patienten scheinen neue immunmodulatorische Therapien, die beispielsweise die regulatorischen T-Zellpopulationen positiv beeinflussen, aussichtsreich. Ein Verständnis des genetischen Hintergrunds der Erkrankung sowie eine Untersuchung genetischer Polymorphismen beim Tourette-Syndrom sind dabei von ebenso großer Bedeutung. Aufgrund des hohen Leidensdrucks von Tourette-Patienten und ihrer Stigmatisierung in der Gesellschaft ist es hoch an der Zeit, diesen Forschungsbereich weiter auszubauen, damit Sätze wie der folgende

Wütende Bewegungen, sich wiederholende Schreie

Schwimmen unablässig in einer tödlichen Angst

Symptome des ewigen Krankheitssyndroms

Die ein gewöhnliches Leben unmöglich machen.

(Übersetzung von Strophe 2 des Gedichts „Syndrome maladi“

von Jérôme (19 Jahre), Tourette-Patient (2017), siehe Anhang I)

bald der Vergangenheit angehören und den Tourette-Patienten ein Weg aus ihrer Krankheit aufgezeigt wird.

6 Literaturverzeichnis

- Aguirregomez, Maria, Javier Pagonabarraga, Jordi Diaz-Manera, Berta Pascual-Sedano, Alexandre Gironell und Jaime Kulisevsky. 2008. „Efficacy of botulinum toxin in severe Tourette syndrome with dystonic tics involving the neck.“ *Parkinsonism & Related Disorders* 14 (5): 443–45.
- Akisawa, Naoaki, Isao Nishimori, Takeshi Iwamura, Saburo Onishi und Michael A. Hollingsworth. 1999. „High levels of ezrin expressed by human pancreatic adenocarcinoma cell lines with high metastatic potential.“ *Biochemical and biophysical research communications* 258 (2): 395–400.
- Alberts, Bruce, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter, Bärbel Häcker und Claudia Horstmann. 2011. *Molekularbiologie der Zelle: [mit "Molecular Biology of the Cell" ; LEHR-Programm gemäß § 14 JuSchG]*. 5. Aufl. Hg. v. Ulrich Schäfer. Weinheim: Wiley-VCH Verl.
- Algrain, Marianne, Ossi Turunen, Antti Vaheri, Daniel Louvard und Monique Arpin. 1993. „Ezrin contains cytoskeleton and membrane binding domains accounting for its proposed role as a membrane-cytoskeletal linker.“ *The Journal of cell biology* 120: 129.
- Allen, Albert J., Henrietta L. Leonard und Susan E. Swedo. 1995. „Case study: A new infection-triggered, autoimmune subtype of pediatric OCD and Tourette's syndrome.“ *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 34 (3): 307–11.
- Anhäuser, Marcus, Katharina Arnheim, Johannes Becker-Follmann, Joachim Bense, Rainer Bergfeld (†) und Berthold, Peter et al. 1999. „Lexikon der Biologie: Mastzellen.“ <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/mastzellen/41363>.
- Archer, Nathan K., Janette M. Harro und Mark E. Shirtliff. 2013. „Clearance of *Staphylococcus aureus* nasal carriage is T cell dependent and mediated through interleukin-17A expression and neutrophil influx.“ *Infection and immunity* 81 (6): 2070–75.
- Arnold, Paul D. und Margaret A. Richter. 2001. „Is obsessive–compulsive disorder an autoimmune disease?“. *Canadian Medical Association Journal* 165 (10): 1353–58.
- Arnson, Yoav, Yehuda Shoenfeld und Howard Amital. 2010. „Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity.“ *Journal of autoimmunity* 34 (3): J258–J265.
- Assion, Hans-Jörg und Wolfgang Vollmoeller. 2006. „Handbuch Bipolare Störungen.“ *Stuttgart: Kohlhammer*.
- Awaad, Yasser. 1999. „Tics in Tourette syndrome: New treatment options.“ *Journal of child neurology* 14 (5): 316–19.
- Azrin, Nathan H. und Alan L. Peterson. 1990. „Treatment of Tourette syndrome by habit reversal: A waiting-list control group comparison.“ *Behavior Therapy* 21 (3): 305–18.

- Bagby, R. Michael, Andrew G. Ryder, Deborah R. Schuller und Margarita B. Marshall. 2004. „The Hamilton Depression Rating Scale: Has the gold standard become a lead weight?“. *American Journal of Psychiatry* 161 (12): 2163–77.
- Beck, Aaron T., Robert A. Steer und Gregory K. Brown. 1996. „Beck depression inventory-II.“ *San Antonio* 78 (2): 490–98.
- Beck, Aaron T., Robert A. Steer und Margery G. Carbin. 1988. „Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation.“ *Clinical Psychology Review* 8 (1): 77–100.
- Beck, Aaron T., Steer Robert A. und Margery G. Garbin. 1988. „Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-Five Years of Evaluation.“ *Clinical Psychology Review* 8: 77–100.
- Bek, Demet Karadenizli, Nesrin Dilbaz und Goksel Bayam. 2005. „Gilles de la Tourette syndrome: Response to electroconvulsive therapy.“ *The journal of ECT* 21 (4): 246–48.
- Bernard, Bryan A., Glenn T. Stebbins, Sandra Siegel, Theresa M. Schultz, Cynthia Hays, Mary J. Morrissey, Sue Leurgans und Christopher G. Goetz. 2009. „Determinants of quality of life in children with Gilles de la Tourette syndrome.“ *Movement Disorders* 24 (7): 1070–73.
- Berryman, Mark, Zsofia Franck und Anthony Bretscher. 1993. „Ezrin is concentrated in the apical microvilli of a wide variety of epithelial cells whereas moesin is found primarily in endothelial cells.“ *Journal of cell science* 105 (4): 1025–43.
- Besgen, Petra, Paul Trommler, Sigrid Vollmer und Joerg Christoph Prinz. 2010. „Ezrin, maspin, peroxiredoxin 2, and heat shock protein 27: Potential targets of a streptococcal-induced autoimmune response in psoriasis.“ *The Journal of Immunology* 184 (9): 5392–5402.
- Bio-Rad Laboratories. 2017. „Pastorex Strep Pastorex Strep - Agglutinationstest zur Gruppierung von Streptokokken der Gruppen A, B, C, D, F, G.“ Zugriff am 1. November 2019. http://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/inserts/CDG/de/61721_880999_DE.pdf.
- Bloch, Michael H., Bradley S. Peterson, Lawrence Scahill, Jessica Otko, Lily Katsovich, Heping Zhang und James F. Leckman. 2006. „Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome.“ *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 160 (1): 65–69.
- Blyth, C. C. und P. W. Robertson. 2006. „Anti-streptococcal antibodies in the diagnosis of acute and poststreptococcal disease: Streptokinase versus streptolysin O and deoxyribonuclease B.“ *Pathology* 38 (2): 152–56.
- Bogner, Kathrin und Uta Landrock. 2014. „Antworttendenzen in standardisierten Umfragen.“.
- Bohlhalter, Stephan, Andrew Goldfine, S. Matteson, Gaëtan Garraux, Takashi Hanakawa, Kenji Kansaku, Rachel Wurzman und Mark Hallett. 2006. „Neural correlates of tic

- generation in Tourette syndrome: An event-related functional MRI study.“ *Brain* 129 (8): 2029–37.
- Bollengier, Francine. 1987. „Cystatin C, Alias Post- γ -Globulin: A Marker for Multiple Sclerosis?“. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 25 (9): 589–94.
- Bombaci, Mauro, Renata Grifantini, Marirosa Mora, Valerio Reguzzi, Roberto Petracca, Eva Meoni, Sergio Balloni, Chiara Zingaretti, Fabiana Falugi und Andrea G. O. Manetti. 2009. „Protein array profiling of tic patient sera reveals a broad range and enhanced immune response against Group A Streptococcus antigens.“ *PloS one* 4 (7): e6332.
- Bornstein, Robert A., Mary E. Stefl und Lois Hammond. 1990. „A survey of Tourette syndrome patients and their families: The 1987 Ohio Tourette survey.“ *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*.
- Bortz, Jürgen und Christof Schuster. 2010a. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. 7., vollst. überarb. u. erw. Aufl. Springer-Lehrbuch. Berlin: Springer.
- . 2010b. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: Mit 163 Tabellen*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer.
- Braun, Allen R., Christopher Randolph, Brigitte Stoetter, Erich Mohr, Christine Cox, Katalin Vladar, Roy Sexton, Richard E. Carson, Peter Herscovitch und Thomas N. Chase. 1995. „The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: An FDG-PET Study. II: Relationships between regional cerebral metabolism and associated behavioral and cognitive features of the illness.“ *Neuropsychopharmacology* 13 (2): 151–68.
- Bretscher, Anthony, Kevin Edwards und Richard G. Fehon. 2002. „ERM proteins and merlin: Integrators at the cell cortex.“ *Nature reviews Molecular cell biology* 3 (8): 586–99.
- Brilot, F., V. Merheb, A. Ding, T. Murphy und R. C. Dale. 2011. „Antibody binding to neuronal surface in Sydenham chorea, but not in PANDAS or Tourette syndrome.“ *Neurology* 76 (17): 1508–13.
- Brown, Aisling F., John M. Leech, Thomas R. Rogers und Rachel M. McLoughlin. 2013. „Staphylococcus aureus colonization: Modulation of host immune response and impact on human vaccine design.“ *Frontiers in immunology* 4.
- Bruce, Benjamin, Gaurav Khanna, Ling Ren, Goran Landberg, Karin Jirström, Charles Powell, Alain Borczuk, Evan T. Keller, Kirk J. Wojno und Paul Meltzer. 2007. „Expression of the cytoskeleton linker protein ezrin in human cancers.“ *Clinical & experimental metastasis* 24 (2): 69–78.
- Bruhn, Hans D., Ralf Junker, Heiner Schäfer und Stefan Schreiber. 2011. *LaborMedizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte Pathophysiologie und Klinik*. 3. Aufl. Onkologie. s.l. Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften. http://www.content-select.com/index.php?id=bib_view&ean=9783794580835.

- Brzin, Jože, Tatjana Popovič, Vito Turk, Ursula Borchart und Werner Machleidt. 1984. „Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases.“ *Biochemical and biophysical research communications* 118 (1): 103–9.
- Bubl, Emanuel, Evgeniy Perlov und Ludger van Tebartz Elst. 2006. „Aripiprazole in patients with Tourette syndrome.“ *The World Journal of Biological Psychiatry* 7 (2): 123–25.
- Budman, Cathy L., Mensud Kerjakovic und Ruth D. Bruun. 1997. „Viral infection and tic exacerbation.“ *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 36 (2): 162.
- Cardona, Francesco und Graziella Orefici. 2001. „Group A streptococcal infections and tic disorders in an Italian pediatric population.“ *The Journal of pediatrics* 138 (1): 71–75.
- Cavanna, A. E., A. Schrag, D. Morley, M. Orth, M. M. Robertson, E. Joyce, H. D. Critchley und C. Selai. 2008. „The Gilles De La Tourette Syndrome-Quality of Life Scale (GTS-QOL): Development and Validation.“ *Neurology* 71 (18): 1410–16.
doi:10.1212/01.wnl.0000327890.02893.61.
- Chang, Yu-Tzu, Yu-Fen Li, Chih-Hsin Muo, Shih-Chieh Chen, Zheng-Nan Chin, Huang-Tsung Kuo, Hung-Chih Lin, Fung-Chang Sung, Chang-Hai Tsai und I-Ching Chou. 2011. „Correlation of Tourette syndrome and allergic disease: Nationwide population-based case-control study.“ *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 32 (2): 98–102.
- Chappell, Philip, Mark Riddle, George Anderson, Larry Scahill, Maureen Hardin, David Walker, Donald Cohen und James Leckman. 1994. „Enhanced stress responsivity of Tourette syndrome patients undergoing lumbar puncture.“ *Biological psychiatry* 36 (1): 35–43.
- Chen, Mu-Hong, Tung-Ping Su, Ying-Sheue Chen, Ju-Wei Hsu, Kai-Lin Huang, Wen-Han Chang und Ya-Mei Bai. 2013. „Attention deficit hyperactivity disorder, tic disorder, and allergy: Is there a link? A nationwide population-based study.“ *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 54 (5): 545–51.
- Church, A. J., R. C. Dale, A. J. Lees, G. Giovannoni und M. M. Robertson. 2003. „Tourette’s syndrome: A cross sectional study to examine the PANDAS hypothesis.“ *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74 (5): 602–7.
- Cohen, Amy J. und James F. Leckman. 1992. „Sensory phenomena associated with Gilles de la Tourette’s syndrome.“ *Journal of Clinical Psychiatry*.
- Cohen, J. 1988. *Statistical Power Analysis for Behavioral Sciences*. Hillsdale: Erlbaum.
- Cohen, Sheldon, T. Kamarck und R. Mermelstein. 1994. „Perceived stress scale.“ *Measuring stress: A guide for health and social scientists*.
- Cohen, Sheldon, Tom Kamarck und Robin Mermelstein. 1983. „A global measure of perceived stress.“ *Journal of health and social behavior*, 385–96.
- Comings, B. G. und D. E. Comings. 1987. „A Controlled Study of Tourette Syndrome. V. Depression and Mania.“ *American journal of human genetics* 41 (5): 804–21.

- Comings, David E. 1990. „Blood serotonin and tryptophan in Tourette syndrome.“ *American Journal of Medical Genetics Part A* 36 (4): 418–30.
- Comings, David E. und Brenda G. Comings. 1985. „Tourette syndrome: Clinical and psychological aspects of 250 cases.“ *American journal of human genetics* 37 (3): 435.
- Corbett, B. A., S. P. Mendoza, C. L. Baym, S. A. Bunge und S. Levine. 2008. „Examining cortisol rhythmicity and responsivity to stress in children with Tourette syndrome.“ *Psychoneuroendocrinology* 33 (6): 810–20.
- Cox, J. L., P. S. Sexton, T. J. Green und N. A. Darmani. 1999. „Inhibition of B16 melanoma metastasis by overexpression of the cysteine proteinase inhibitor cystatin C.“ *Melanoma research* 9 (4): 369–74.
- Crispin, Jose C., Araceli Martinez und Jorge Alcocer-Varela. 2003. „Quantification of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus.“ *Journal of autoimmunity* 21 (3): 273–76.
- Crowther, John R. 2001. *The ELISA guidebook*: Springer Science & Business Media.
- Dale, Russell C., Paul M. Candler, Andrew J. Church, Robin Wait, Jennifer M. Pocock und Gavin Giovannoni. 2006. „Neuronal surface glycolytic enzymes are autoantigen targets in post-streptococcal autoimmune CNS disease.“ *Journal of neuroimmunology* 172 (1-2): 187–97.
- Dale, Russell C., Andrew J. Church, Sarah Benton, Robert A. Surtees, Andrew Lees, Edward J. Thompson, Gavin Giovannoni und Brian G. Neville. 2002a. „Post-streptococcal autoimmune dystonia with isolated bilateral striatal necrosis.“ *Developmental Medicine & Child Neurology* 44 (7): 485–89.
- Dale, Russell C., Andrew J. Church, Francisco Cardoso, Elizabeth Goddard, Tim C. Cox, W. K. Chong, Amanda Williams, Nigel J. Klein, Brian G. Neville und Edward J. Thompson. 2001. „Poststreptococcal acute disseminated encephalomyelitis with basal ganglia involvement and auto-reactive antibasal ganglia antibodies.“ *Annals of neurology* 50 (5): 588–95.
- Dale, Russell C., Andrew J. Church und Isobel Heyman. 2003. „Striatal encephalitis after varicella zoster infection complicated by Tourettism.“ *Movement Disorders* 18 (12): 1554–56.
- Dale, Russell C., Andrew J. Church, Robert A. H. Surtees, Edward J. Thompson, Gavin Giovannoni und Brian G. R. Neville. 2002b. „Post-Streptococcal autoimmune neuropsychiatric disease presenting as paroxysmal dystonic choreoathetosis.“ *Movement Disorders* 17 (4): 817–20.
- Dale, Russell C., Isobel Heyman, Gavin Giovannoni und Andre W. J. Church. 2005. „Incidence of anti-brain antibodies in children with obsessive–compulsive disorder.“ *The British Journal of Psychiatry* 187 (4): 314–19.

- Debono, Miguel, Cyrus Ghobadi, Amin Rostami-Hodjegan, Hiep Huatan, Michael J. Campbell, John Newell-Price, Ken Darzy, Deborah P. Merke, Wiebke Arlt und Richard J. Ross. 2009. „Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles.“ *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94 (5): 1548–54.
- Dehning, Sandra, Jan-Hinnerk Mehrkens, Norbert Müller und Kai Bötzel. 2008. „Therapy-refractory tourette syndrome: Beneficial outcome with globus pallidus internus deep brain stimulation.“ *Movement Disorders* 23 (9): 1300–1302.
- Dehning, Sandra, Michael Riedel und Norbert Müller. 2005. „Aripiprazole in a patient vulnerable to side effects.“ *American Journal of Psychiatry* 162 (3): 625.
- Deutscher Ärzte-Verlag, Hg. 2007. *Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter: Mit 9 Tabellen*. 3. überarb. und erw. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl. http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?id=2795864&prov=M&dok_var=1&dok_ext=htm.
- Diener, Hans-Christoph. 2012. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der DGN*. 5. Aufl. s.l. Georg Thieme Verlag KG. <http://ebooks.thieme.de/9783131324153>.
- DiFazio, Marc P., Judith Morales und Ronald Davis. 1998. „Acute myoclonus secondary to group A β -hemolytic streptococcus infection: A PANDAS variant.“ *Journal of child neurology* 13 (10): 516–18.
- Döring, Nicola und Jürgen Bortz. 2016. *Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften*. Unter Mitarbeit von S. Pöschl. 5. vollständig überarbeitete, aktualisierte und erweiterte Auflage. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer. S.250ff. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-41089-5>.
- Dursun, Serdar M. und Michael A. Reveley. 1997. „Differential effects of transdermal nicotine on microstructured analyses of tics in Tourette's syndrome: An open study.“ *Psychological medicine* 27 (02): 483–87.
- Eapen, Valsamma, P. Fox-Hiley, S. Banerjee und M. Robertson. 2004. „Clinical features and associated psychopathology in a Tourette syndrome cohort.“ *Acta Neurologica Scandinavica* 109 (4): 255–60.
- Eddy, C. M., R. Rizzo, M. Gulisano, A. Agodi, M. Barchitta, P. Calì, M. M. Robertson und A. E. Cavanna. 2011. „Quality of life in young people with Tourette syndrome: A controlled study.“ *Journal of neurology* 258 (2): 291–301.
- Eftimiadi, Costantino, Gemma Eftimiadi und Piergiuseppe Vinai. 2016. „Staphylococcus aureus Colonization Modulates tic expression and the Host Immune Response in a Girl with tourette syndrome.“ *Frontiers in psychiatry* 7.
- Eisenhauer, Gail L. und Robert C. Woody. 1987. „Self-mutilation and Tourette's disorder.“ *Journal of child neurology* 2 (4): 265–67.

- Elstner, K., C. E. Selai, Trimble und M. M. Robertson. 2001. „Quality of Life (QOL) of patients with Gilles de la Tourette's syndrome.“ *Acta Psychiatrica Scandinavica* 103 (1): 52–59.
- Elzagheid, Adam, Eija Korkeila, Riyad Bendardaf, Abdelbaset Buhmeida, Suvi Heikkilä, Antti Vaheri, Kari Syrjänen, Seppo Pyrhönen und Olli Carpén. 2008. „Intense cytoplasmic ezrin immunoreactivity predicts poor survival in colorectal cancer.“ *Human pathology* 39 (12): 1737–43.
- Ercan-Sencicek, A. Gulhan, Althea A. Stillman, Ananda K. Ghosh, Kaya Bilguvar, Brian J. O'roak, Christopher E. Mason, Thomas Abbott, Abha Gupta, Robert A. King und David L. Pauls. 2010. „L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome.“ *New England Journal of Medicine* 362 (20): 1901–8.
- Erenberg, Gerald, Robert P. Cruse und A. David Rothner. 1985. „Gilles de la Tourette's syndrome Effects of stimulant drugs.“ *Neurology* 35 (9): 1346.
- Esposito, Pamela, Daniela Gheorghe, Kristiana Kandere, Xinzhu Pang, Raymond Connolly, Stanley Jacobson und Theoharis C. Theoharides. 2001. „Acute stress increases permeability of the blood–brain-barrier through activation of brain mast cells.“ *Brain research* 888 (1): 117–27.
- Felbor, Ute, Benedikt Kessler, Walther Mothes, Hans H. Goebel, Hidde L. Ploegh, Roderick T. Bronson und Bjorn R. Olsen. 2002. „Neuronal loss and brain atrophy in mice lacking cathepsins B and L.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 99 (12): 7883–88.
- Fellin, Tommaso, Olivier Pascual und Philip G. Haydon. 2006. „Astrocytes coordinate synaptic networks: Balanced excitation and inhibition.“ *Physiology* 21 (3): 208–15.
- Ferencík, Miroslav, Manfred Herold, Vladimír Mat'ha und Jozef Rovenský. 2006. *Kompendium der Immunologie: Grundlagen und Klinik*. Vienna: Slovak Academic Press s.r.o. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-211-39401-4>.
- Ferrari, Marco, Cristiano Termine, Diego Franciotta, Elisabetta Castiglioni, Alessandra Pagani, Giovanni Lanzi, Franca Marino, Sergio Lecchini, Marco Cosentino und Umberto Balottin. 2008. „Dopaminergic receptor D5 mRNA expression is increased in circulating lymphocytes of Tourette syndrome patients.“ *Journal of psychiatric research* 43 (1): 24–29.
- Filler, Guido, Arend Bökenkamp, W. Hofmann, Thierry Le Bricon, Cecília Martínez-Brú und Anders Grubb. 2005. „Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research.“ *Clinical biochemistry* 38 (1): 1–8.
- Finegold, I. 1985. „Allergy and Tourette's syndrome.“ *Annals of allergy* 55 (2): 119.
- Fournier, J. M., A. Bouvet, D. Mathieu, F. Nato, A. Boutonnier, R. Gerbal, P. Brunengo, C. Saulnier, N. Sagot und B. Slizewicz. 1993. „New latex reagent using monoclonal antibodies to capsular polysaccharide for reliable identification of both oxacillin-susceptible and oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*.“ *Journal of clinical microbiology* 31 (5): 1342–44.

- Freeman, Roger D. und Tourette Syndrome International Database Consortium. 2007. „Tic disorders and ADHD: Answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome.“ *European child & adolescent psychiatry* 16 (9): 15–23.
- Freeman, Roger D., Diane K. Fast, Larry Burd, Jacob Kerbeshian, Mary M. Robertson und Paul Sandor. 2000. „An international perspective on Tourette syndrome: Selected findings from 3500 individuals in 22 countries.“ *Developmental Medicine & Child Neurology* 42 (7): 436–47.
- Freeman, Roger D., Samuel H. Zinner, Kirsten R. Müller-Vahl, Diane K. Fast, Larry J. Burd, Yukiko Kano, Aribert Rothenberger, Veit Roessner, Jacob Kerbeshian und Jeremy S. Stern. 2009. „Coprophobia in Tourette syndrome.“ *Developmental Medicine & Child Neurology* 51 (3): 218–27.
- Fritzsche, Olaf. 2016. *Mikrobiologie*. Kompaktwissen Biologie. Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-49729-6>.
- Gatermann, S. 2012. „Staphylokokken.“ In *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 187–97: Springer.
- Gaynor, C. M., E. H.G. Rickards, S. H. Kariyawasam, F. M. Sidey, M. M. Robertson, J. A. Corbett und S. L. Handley. 1997. „Increased plasma kynurenine in Tourette syndrome may be due to induction of IDO.“ *J Psychopharmacol* 11: A23.
- Gaze, Catherine, Hayden O. Kepley und John T. Walkup. 2006. „Co-occurring psychiatric disorders in children and adolescents with Tourette syndrome.“ *Journal of child neurology* 21 (8): 657–64.
- Gerard, Elizabeth und Bradley S. Peterson. 2003. „Developmental processes and brain imaging studies in Tourette syndrome.“ *Journal of psychosomatic research* 55 (1): 13–22.
- Gerber, M. A. 1984. „Diagnosis of pharyngitis: Methodology of throat cultures.“ *Pharyngitis: management in an era of declining rheumatic fever*. New York: Praeger, 61–72.
- Gibofsky, Allan, Ashwani Khanna, Elsa Suh und John B. Zabriskie. 1991. „The genetics of rheumatic fever: Relationship to streptococcal infection and autoimmune disease.“ *The Journal of rheumatology. Supplement* 30: 1–5.
- Gonce, M. und A. Barbeau. 1977. „Seven cases of Gilles de la Tourette's syndrome: Partial relief with clonazepam: a pilot study.“ *Canadian Journal of Neurological Sciences/Journal Canadien des Sciences Neurologiques* 4 (04): 279–83.
- Goodman, Wayne K., Lawrence H. Price, Steven A. Rasmussen, Carolyn Mazure, Pedro Delgado, George R. Heninger und Dennis S. Charney. 1989a. „The yale-brown obsessive compulsive scale: II. Validity.“ *Archives of general psychiatry* 46 (11): 1012–16.
- Goodman, Wayne K., Lawrence H. Price, Steven A. Rasmussen, Carolyn Mazure, Roberta L. Fleischmann, Candy L. Hill, George R. Heninger und Dennis S. Charney. 1989b. „The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability.“ *Archives of general psychiatry* 46 (11): 1006–11.

- Goslin, Kimberly, Eric Birgbauer, Gary Banker und Frank Solomon. 1989. „The role of cytoskeleton in organizing growth cones: A microfilament-associated growth cone component depends upon microtubules for its localization.“ *The Journal of cell biology* 109 (4): 1621–31.
- Greenberg, Benjamin D., Dennis L. Murphy und Susan E. Swedo. 1998. „Symptom exacerbation of vocal tics and other symptoms associated with streptococcal pharyngitis in a patient with obsessive-compulsive disorder and tics.“ *American Journal of Psychiatry* 155 (10): 1459–60.
- Greenleaf, Eric A. 1992. „Measuring extreme response style.“ *Public Opinion Quarterly* 56 (3): 328–51.
- Grönholm, Mikaela, Tabet Teesalu, Jaana Tyynelä, Katja Piltti, Tom Böhling, Kirmo Wartiovaara, Antti Vaheri und Olli Carpén. 2005. „Characterization of the NF2 protein merlin and the ERM protein ezrin in human, rat, and mouse central nervous system.“ *Molecular and Cellular Neuroscience* 28 (4): 683–93.
- Groß, Uwe. 2013. *Kurzlehrbuch Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. 3. Aufl. Stuttgart: Thieme. <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-96284>.
- Haas, Helmut L., Olga A. Sergeeva und Oliver Selbach. 2008. „Histamine in the nervous system.“ *Physiological reviews* 88 (3): 1183–1241.
- Hahn, H., K. Miksits und S. Gatermann. 2005. „Streptokokken.“ *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 199–219.
- Haklar, Goncagül. 2018. „Plenary Lecture Abstracts.“ *MEDICAL BIOCHEMISTRY*, 5.
- Hamilton, Charlotte S., Marjorie A. Garvey und Susan E. Swedo. 2003. „Sensitivity of the D8/17 assay.“ *American Journal of Psychiatry* 160 (6): 1193-a-1194.
- Hamilton, Max. 1960. „A rating scale for depression.“ *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 23 (1): 56–62.
- Harf, R. A., C. Ethevenaux, J. Gleize, M. Perrin-Fayolle, J. C. Guerin und C. Ollagnier. 1986. „Reduced prevalence of smokers in sarcoidosis.“ *Annals of the New York Academy of Sciences* 465 (1): 625–31.
- Harries, A. D., A. Baird und J. Rhodes. 1982. „Non-smoking: A feature of ulcerative colitis.“ *British medical journal (Clinical research ed.)* 284 (6317): 706.
- Hautzinger, M., F. Keller und Ch Kühner. 2009. *BDI-II. Beck-Depressions-Inventar. Revision. 2, Auflage*: Frankfurt: Pearson Assessment.
- Haydon, Philip G. 2001. „GLIA: Listening and talking to the synapse.“ *Nature Reviews Neuroscience* 2 (3): 185–93.
- Heiska, Leena, Kaija Alfthan, Mikaela Grönholm, Pekka Vilja, Antti Vaheri und Olli Carpén. 1998. „Association of ezrin with intercellular adhesion molecule-1 and-2 (ICAM-1 and ICAM-2) regulation by phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate.“ *Journal of Biological Chemistry* 273 (34): 21893–900.

- Helander, Tuula S., Olli Carpen, Ossi Turunen und Panu E. Kovanen. 1996. „ICAM-2 redistributed by ezrin as a target for killer cells.“ *Nature* 382 (6588): 265.
- Heyes, M. P., K. Saito, J. S. Crowley, Le Davis, M. A. Demitrack, M. Der, La Dilling, J. Elia, M. J.P. Kruesi und A. Lackner. 1992. „Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease.“ *Brain* 115 (5): 1249–73.
- Himle, Michael B., Douglas W. Woods, John C. Piacentini und John T. Walkup. 2006. „Brief review of habit reversal training for Tourette syndrome.“ *Journal of child neurology* 21 (8): 719–25.
- Hirsch-Kauffmann, Monica, Manfred Schweiger und Michal-Ruth Schweiger. 2009. *Biologie und molekulare Medizin für Mediziner und Naturwissenschaftler: 74 Tabellen*. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Hirschtritt, Matthew E., Paul C. Lee, David L. Pauls, Yves Dion, Marco A. Grados, Cornelia Illmann, Robert A. King et al. 2015. „Lifetime Prevalence, Age of Risk, and Genetic Relationships of Comorbid Psychiatric Disorders in Tourette Syndrome.“ *JAMA psychiatry* 72 (4): 325–33. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2650.
- Hoekstra, P. J., C. G.M. Kallenberg, J. Korf und R. B. Minderaa. 2002. „Is Tourette's syndrome an autoimmune disease?“. *Molecular Psychiatry* 7 (5): 437.
- Hoekstra, Pieter J., George M. Anderson, Pieter W. Troost, Cees G. M. Kallenberg und Ruud B. Minderaa. 2007. „Plasma kynurenine and related measures in tic disorder patients.“ *European child & adolescent psychiatry* 16 (9): 71.
- Hoekstra, Pieter J., Johan Bijzet, Pieter C. Limburg, Cees Gm Kallenberg und Ruud B. Minderaa. 2004a. „Elevated binding of D8/17-specific monoclonal antibody to B lymphocytes in tic disorder patients.“ *American Journal of Psychiatry* 161 (8): 1501-a-1502.
- Hoekstra, Pieter J., Johan Bijzet, Pieter C. Limburg, Mark-Peter Steenhuis, Pieter W. Troost, Menno D. Oosterhoff, Jakob Korf, Cees G. M. Kallenberg und Ruud B. Minderaa. 2001. „Elevated D8/17 expression on B lymphocytes, a marker of rheumatic fever, measured with flow cytometry in tic disorder patients.“ *American Journal of Psychiatry* 158 (4): 605–10.
- Hoekstra, Pieter J., Andrea Dietrich, Mark J. Edwards, Ishraga Elamin und Davide Martino. 2013. „Environmental factors in Tourette syndrome.“ *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37 (6): 1040–49.
- Hoekstra, Pieter J., Mark-Peter Steenhuis, Pieter W. Troost, Jakob Korf, Cees G. M. Kallenberg und Ruud B. Minderaa. 2004b. „Relative contribution of attention-deficit hyperactivity disorder, obsessive-compulsive disorder, and tic severity to social and behavioral problems in tic disorders.“ *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 25 (4): 272–79.
- Hof, Herbert, Rüdiger Dörries und Gernot Geginat. 2014. *Medizinische Mikrobiologie: [Virologie, Bakteriologie, Mykologie, Parasitologie, Immunologie, klinische Infektiologie,*

- Hygiene ; + campus.thieme.de]. 5., vollst. überarb. Aufl. Duale Reihe. s.l. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-95264>.*
- Högger, Petra. 2003. „Pharmakokinetik und Pharmakodynamik: Was passiert im Körper mit den Glucocorticoiden?“. *Pharmazie in unserer Zeit* 32 (4): 296–301.
- Holt, P. G. 1987. „Immune and inflammatory function in cigarette smokers.“ *Thorax* 42 (4): 241–49.
- Honey, Karen und Alexander Y. Rudensky. 2003. „Lysosomal cysteine proteases regulate antigen presentation.“ *Nature Reviews Immunology* 3 (6): 472–82.
- Hornig, Mady und W. Ian Lipkin. 2013. „Immune-mediated animal models of Tourette syndrome.“ *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37 (6): 1120–38.
- Horst Dilling, Harald J. Freyberger. 2016. *Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: Mit Glossar und Diagnostischen Kriterien sowie Referenztabellen ICD-10 vs. ICD-9 und ICD-10 vs. DSM-IV-TR*. Unter Mitarbeit von J. E. Cooper. 8., überarbeitete Auflage unter Berücksichtigung der Änderungen gemäss ICD-10-GM (German Modification) 2016. Bern: Hogrefe.
- Hounie, Ana, Alice de Mathis, Aline Santos Sampaio und Marcos Tomanik Mercadante. 2004. „Aripiprazole and Tourette syndrome.“ *Revista Brasileira de Psiquiatria* 26 (3): 213.
- Huggenberger, Stefan, Natasha Moser, Hannsjörg Schröder, Bruno Cozzi, Alberto Granato und Adalberto Merighi. 2019. *Neuroanatomie des Menschen*. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-56461-5>.
- Huh, C. G., Katarina Håkansson, Carl-Michael Nathanson, U. P. Thorgeirsson, N. Jonsson, Anders Grubb, Magnus Abrahamson und S. Karlsson. 1999. „Decreased metastatic spread in mice homozygous for a null allele of the cystatin C protease inhibitor gene.“ *Molecular Pathology* 52 (6): 332.
- Hyde, Thomas M., B. A. Aaronson, C. Randolph, K. C. Rickler und Weinberger. 1992. „Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins.“ *Neurology* 42 (3): 652.
- Ilmonen, Suvi, Antti Vaheri, Sirpa Asko-Seljavaara und Olli Carpen. 2005. „Ezrin in primary cutaneous melanoma.“ *Modern Pathology* 18 (4): 503.
- Inoff-Germain, Gale, Romeo S. Rodríguez, Saul Torres-Alcantara, María Juana Díaz-Jimenez, Susan E. Swedo und Judith L. Rapoport. 2003. „An immunological marker (D8/17) associated with rheumatic fever as a predictor of childhood psychiatric disorders in a community sample.“ *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 44 (5): 782–90.
- Irwin, Michael R. und Andrew H. Miller. 2007. „Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery.“ *Brain, behavior, and immunity* 21 (4): 374–83.
- Jérôme. 2017. Gedicht „Syndrome maladif.“ *Association Française du Syndrome de Gilles de La Tourette* Zugriff am 25. Juni 2017. <http://www.france-tourette.org/nos-tourette/>.

- Johnson, Dwight R., Roger Kurlan, James Leckman und Edward L. Kaplan. 2010. „The human immune response to streptococcal extracellular antigens: Clinical, diagnostic, and potential pathogenetic implications.“ *Clinical infectious diseases* 50 (4): 481–90.
- Johnson, Michael W., Hajime Miyata und Harry V. Vinters. 2002. „Ezrin and moesin expression within the developing human cerebrum and tuberous sclerosis-associated cortical tubers.“ *Acta neuropathologica* 104 (2): 188–96.
- Kalanithi, Paul S. A., Wei Zheng, Yuko Kataoka, Marian DiFiglia, Heidi Grantz, Clifford B. Saper, Michael L. Schwartz, James F. Leckman und Flora M. Vaccarino. 2005. „Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (37): 13307–12.
- Kano, Yukiko, Toshiaki Kono, Natsumi Matsuda, Maiko Nonaka, Hitoshi Kuwabara, Takafumi Shimada, Kurie Shishikura, Chizue Konno und Masataka Ohta. 2015. „The impact of tics, obsessive–compulsive symptoms, and impulsivity on global functioning in Tourette syndrome.“ *Psychiatry research* 226 (1): 156–61.
- Kansy, Janice W., Liliya Katsovich, Kevin S. McIver, Jennifer Pick, John B. Zabriskie, Paul J. Lombroso, James F. Leckman und James A. Bibb. 2006. „Identification of pyruvate kinase as an antigen associated with Tourette syndrome.“ *Journal of neuroimmunology* 181 (1-2): 165–76.
- Kaplan, Edward L., Bascom F. Anthony, S. Stephen Chapman, Elia M. Ayoub und Lewis W. Wannamaker. 1970. „The influence of the site of infection on the immune response to group A streptococci.“ *Journal of Clinical Investigation* 49 (7): 1405.
- Kaufmann, Stefan H. E. 2014. *Basiswissen Immunologie*. Springer-Lehrbuch. Berlin: Springer. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-40325-5>.
- Kawikova, Ivana, James F. Leckman, Holger Kronig, Lily Katsovich, Debra E. Bessen, Musie Ghebremichael und Alfred L. M. Bothwell. 2007. „Decreased numbers of regulatory T cells suggest impaired immune tolerance in children with Tourette syndrome: A preliminary study.“ *Biological psychiatry* 61 (3): 273–78.
- Kawohl, Wolfram, Frank Schneider, Ingo Vernaleken und Irene Neuner. 2009. „Aripiprazole in the pharmacotherapy of Gilles de la Tourette syndrome in adult patients.“ *The World Journal of Biological Psychiatry* 10 (4-3): 827–31.
- Keitzer, R. 2003. „Infektionen mit β -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A (GABS) und Streptokokkenfolgeerkrankungen.“ *Monatsschrift Kinderheilkunde* 151 (4): 358–72.
- Khanna, Chand, Xiaolin Wan, Seuli Bose, Ryan Cassaday, Osarenoma Olomu, Arnulfo Mendoza, Choh Yeung, Richard Gorlick, Stephen M. Hewitt und Lee J. Helman. 2004. „The membrane-cytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis.“ *Nature medicine* 10 (2): 182–86.

- Kiecolt-Glaser, Janice K. und Ronald Glaser. 2002. „Depression and immune function: Central pathways to morbidity and mortality.“ *Journal of psychosomatic research* 53 (4): 873–76.
- Kienzle, Gregory D., Robert K. Breger, R. W. Chun, Mary L. Zupanc und Joseph F. Sackett. 1991. „Sydenham chorea: MR manifestations in two cases.“ *American journal of neuroradiology* 12 (1): 73–76.
- Kiessling, L. S., A. C. Marcotte, M. Benson, C. Kuhn und D. Wrenn. 1993. „Relationship between GABHS and childhood movement disorders.“ *Pediatr Res* 33 (part 2): 12a.
- Kim, Suck Won, Maurice W. Dysken und Michael Kuskowski. 1990. „The Yale-Brown obsessive-compulsive scale: A reliability and validity study.“ *Psychiatry research* 34 (1): 99–106.
- Kipnis, Jonathan, Michal Cardon, Hila Avidan, Gil M. Lewitus, Sharon Mordechay, Asya Rolls, Yael Shani und Michal Schwartz. 2004. „Dopamine, through the extracellular signal-regulated kinase pathway, downregulates CD4+ CD25+ regulatory T-cell activity: Implications for neurodegeneration.“ *Journal of Neuroscience* 24 (27): 6133–43.
- Kirvan, Christine A., Susan E. Swedo, David Kurahara und Madeleine W. Cunningham. 2006. „Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea.“ *Autoimmunity* 39 (1): 21–29.
- Kivelä, Tero, Juha Jääskeläinen, Antti Vaheri und Olli Carpén. 2000. „Ezrin, a membrane-organizing protein, as a polarization marker of the retinal pigment epithelium in vertebrates.“ *Cell and tissue research* 301 (2): 217–23.
- Kleer, Ismé M. de, Lucy R. Wedderburn, Leonie S. Taams, Alka Patel, Hemlata Varsani, Mark Klein, Wilco de Jager, Gisela Pugayung, Francesca Giannoni und Ger Rijkers. 2004. „CD4+ CD25bright regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritis.“ *The Journal of Immunology* 172 (10): 6435–43.
- Knight, Eric L., Jacobien C. Verhave, Donna Spiegelman, Hans L. Hillege, Dick de Zeeuw, Gary C. Curhan und Paul E. de Jong. 2004. „Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement.“ *Kidney international* 65 (4): 1416–21.
- Kondo, Kiyotaro und Takeo Kabasawa. 1978. „Improvement in Gilles de la Tourette syndrome after corticosteroid therapy.“ *Annals of neurology* 4 (4): 387.
- Kos, Janko, Marta Krašovec, Nina Cimerman, Hans Jørgen Nielsen, Ib Jarle Christensen und Nils Brünner. 2000. „Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: Relation to prognosis.“ *Clinical Cancer Research* 6 (2): 505–11.
- Kos, Janko und Tamara T. Lah. 1998. „Cysteine proteinases and their endogenous inhibitors: Target proteins for prognosis, diagnosis and therapy in cancer (review).“ *Oncology reports* 5 (6): 1349–1410.

- Krause, Daniela, Judith Matz, Elif Weidinger, Jenny Wagner, Agnes Wildenauer, Michael Obermeier, Michael Riedel und Norbert Müller. 2010. „Association between intracellular infectious agents and Tourette’s syndrome.“ *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 260 (4): 359–63.
- Kriston, Levente und Alessa von Wolff. 2011. „Not as golden as standards should be: Interpretation of the Hamilton Rating Scale for Depression.“ *Journal of affective disorders* 128 (1): 175–77.
- Kühner, C., C. Bürger, F. Keller und M. Hautzinger. 2007. „Reliabilität und validität des revidierten beck-depressionsinventars (BDI-II).“ *Der Nervenarzt* 78 (6): 651–56.
- Kukreja, Anjali, Giulia Cost, John Marker, Chenhui Zhang, Zhong Sun, Karen Lin-Su, Svetlana Ten, Maureen Sanz, Mark Exley und Brian Wilson. 2002. „Multiple immunoregulatory defects in type-1 diabetes.“ *The Journal of clinical investigation* 109 (1): 131.
- Kuo, W. C., K. T. Yang, S. L. Hsieh und M. Z. Lai. 2010. „Ezrin is a negative regulator of death receptor-induced apoptosis.“ *Oncogene* 29 (9): 1374.
- Kurlan, Roger. 1998. „Tourette's syndrome and ‘PANDAS’ Will the relation bear out?“. *Neurology* 50 (6): 1530–34.
- . 2004. „The PANDAS hypothesis: Losing its bite?“. *Movement Disorders* 19 (4): 371–74.
- Kurlan, Roger, Jill Behr, Louis Medved, Ira Shoulson, David Pauls und Kenneth K. Kidd. 1987. „Severity of Tourette's syndrome in one large kindred: Implication for determination of disease prevalence rate.“ *Archives of neurology* 44 (3): 268–69.
- Kurlan, Roger, Dwight Johnson und Edward L. Kaplan. 2008. „Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: A prospective blinded cohort study.“ *Pediatrics* 121 (6): 1188–97.
- Kurlan, Roger und Edward L. Kaplan. 2004. „The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: Hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician.“ *Pediatrics* 113 (4): 883–86.
- Kwak, Carolyn H., Philip A. Hanna und Joseph Jankovic. 2000. „Botulinum toxin in the treatment of tics.“ *Archives of neurology* 57 (8): 1190–93.
- La Snider und S. E. Swedo. 2004. *PANDAS: Current status and directions for research*: Nature Publishing Group.
- La Tourette, Georges Gilles de. 1885. *Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie (jumping, latah, myriachit)*: Aux bureaux du Progrès médical.
- Landau, Yuval Eliahu, Tamar Steinberg, Brian Richmand, James Frederick Leckman und Alan Apter. 2012. „Involvement of immunologic and biochemical mechanisms in the pathogenesis of Tourette’s syndrome.“ *Journal of neural transmission* 119 (5): 621–26.

- Lang, Angela, Dorothy Horler und Antonio Baici. 2000. „The relative importance of cysteine peptidases in osteoarthritis.“ *J Rheumatol* 27 (8): 1970–79.
- Lavialle, Monique, Georg Aumann, Enrico Anlauf, Felicitas Pröls, Monique Arpin und Amin Derouiche. 2011. „Structural plasticity of perisynaptic astrocyte processes involves ezrin and metabotropic glutamate receptors.“ *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (31): 12915–19.
- Leckman, J. F., D. L. Pauls, B. S. Peterson, M. A. Riddle, G. M. Anderson und D. J. Cohen. 1991. „Pathogenesis of Tourette syndrome. Clues from the clinical phenotype and natural history.“ *Advances in neurology* 58: 15–24.
- Leckman, J. F., M. A. Riddle, M. T. Hardin, S. I. Ort, K. L. Swartz, J. Stevenson und D. J. Cohen. 1989. „The Yale Global Tic Severity Scale: Initial Testing of a Clinician-Rated Scale of Tic Severity.“ *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 28 (4): 566–73. doi:10.1097/00004583-198907000-00015.
- Leckman, James F., George M. Anderson, Donald J. Cohen, Sharon Ort, Diane F. Harcherik, E. Lawrence Hoder und Bennett A. Shaywitz. 1984. „Whole blood serotonin and tryptophan levels in Tourette's disorder: Effects of acute and chronic clonidine treatment.“ *Life sciences* 35 (25): 2497–2503.
- Leckman, James F., Maureen T. Hardin, Mark A. Riddle, John Stevenson, Sharon I. Ort und Donald J. Cohen. 1991. „Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome.“ *Archives of general psychiatry* 48 (4): 324–28.
- Leckman, James F., Liliya Katsoyich, Ivana Kawikova, Haiqun Lin, Heping Zhang, Holger Krönig, Syed Morshed, Salina Parveen, Heidi Grantz und Paul J. Lombroso. 2005. „Increased serum levels of interleukin-12 and tumor necrosis factor-alpha in Tourette's syndrome.“ *Biological psychiatry* 57 (6): 667–73.
- Leckman, James F., Sharon Ort, Keith A. Caruso, George M. Anderson, Mark A. Riddle und Donald J. Cohen. 1986. „Rebound phenomena in Tourette's syndrome after abrupt withdrawal of clonidine: Behavioral, cardiovascular, and neurochemical effects.“ *Archives of general psychiatry* 43 (12): 1168–76.
- Lecrubier, Yves, David V. Sheehan, Emmanuelle Weiller, Pierre Amorim, Irene Bonora, K. Harnett Sheehan, Juris Janavs und Geoffrey C. Dunbar. 1997. „The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the CIDI.“ *European psychiatry* 12 (5): 224–31.
- Lee, Eun-Hyun. 2012. „Review of the psychometric evidence of the perceived stress scale.“ *Asian Nursing Research* 6 (4): 121–27.
- Leslie, Douglas L., Laura Kozma, Andrés Martin, Angeli Landeros, Liliya Katsoyich, Robert A. King und James F. Leckman. 2008. „Neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: A case-control study among privately insured children.“ *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 47 (10): 1166–72.

- Liblau, Roland S., Steven M. Singer und Hugh O. McDevitt. 1995. „Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases.“ *Immunology today* 16 (1): 34–38.
- Life Science Group, Clinical Diagnostics Group. 2017. „Pastorex Strep.“ <http://www.bio-rad.com/en-cn/product/pastorex-strep>.
- Lin, Haiqun, Kyle A. Williams, Liliya Katsoyich, Diane B. Findley, Heidi Grantz, Paul J. Lombroso, Robert A. King, Debra E. Bessen, Dwight Johnson und Edward L. Kaplan. 2010. „Streptococcal upper respiratory tract infections and psychosocial stress predict future tic and obsessive-compulsive symptom severity in children and adolescents with Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder.“ *Biological psychiatry* 67 (7): 684–91.
- Lit, Lisa, Amanda Enstrom, Frank R. Sharp und Donald L. Gilbert. 2009. „Age-related gene expression in Tourette syndrome.“ *Journal of psychiatric research* 43 (3): 319–30.
- Lit, Lisa, Donald L. Gilbert, Wynn Walker und Frank R. Sharp. 2007. „A subgroup of Tourette's patients overexpress specific natural killer cell genes in blood: A preliminary report.“ *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 144 (7): 958–63.
- Lois, Daniel. 2015. „Forschungsmethoden und Designs in der Familiensoziologie.“ In *Handbuch Familiensoziologie*, 239–67: Springer.
- Loiselle, Christopher R., Olivia Lee, Timothy H. Moran und Harvey S. Singer. 2004. „Striatal microinfusion of Tourette syndrome and PANDAS sera: Failure to induce behavioral changes.“ *Movement Disorders* 19 (4): 390–96.
- Loiselle, Christopher R., John T. Wendlandt, Charles A. Rohde und Harvey S. Singer. 2003. „Antistreptococcal, neuronal, and nuclear antibodies in Tourette syndrome.“ *Pediatric neurology* 28 (2): 119–25.
- Lozupone, Francesco, Luana Lugini, Paola Matarrese, Francesca Luciani, Cristina Federici, Elisabetta Iessi, Paola Margutti, Giorgio Stassi, Walter Malorni und Stefano Fais. 2004. „Identification and relevance of the CD95-binding domain in the N-terminal region of ezrin.“ *Journal of Biological Chemistry* 279 (10): 9199–9207.
- Luc, Gérard, Jean-Marie Bard, Céline Lesueur, Dominique Arveiler, Alun Evans, Philippe Amouyel, Jean Ferrieres, Irène Juhan-Vague, Jean-Charles Fruchart und Pierre Ducimetiere. 2006. „Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease: The PRIME Study.“ *Atherosclerosis* 185 (2): 375–80.
- Ludolph, Andrea G., Veit Roessner, Alexander Münchau und Kirsten Müller-Vahl. 2013. „Tourette syndrome and other tic disorders in childhood, adolescence and adulthood.“ *Dtsch Arztebl Int* 110: 285.
- Lukasiuk, Katarzyna, Terhi J. Pirttilä und Asla Pitkänen. 2002. „Upregulation of cystatin C expression in the rat hippocampus during epileptogenesis in the amygdala stimulation model of temporal lobe epilepsy.“ *Epilepsia* 43 (s5): 137–45.

- Lutyńska, Krystyna. 1969. „Third Persons in Sociological Interviews and Their Influence on the Respondents' Replies.“ *The Polish Sociological Bulletin* (20): 139–145.
- Lüllmann, Heinz und Klaus Mohr. 2006. *Pharmakologie und Toxikologie: Arzneimittelwirkungen verstehen-Medikamente gezielt einsetzen; ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker; 129 Tabellen*: Georg Thieme Verlag.
- Magister, Špela und Janko Kos. 2013. „Cystatins in immune system.“ *Journal of Cancer* 4 (1): 45.
- Maier, Steven F. und Linda R. Watkins. 1998. „Cytokines for psychologists: Implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition.“ *Psychological review* 105 (1): 83.
- Mäkitie, Teemu, Olli Carpén, Antti Vaheri und Tero Kivelä. 2001. „Ezrin as a prognostic indicator and its relationship to tumor characteristics in uveal malignant melanoma.“ *Investigative ophthalmology & visual science* 42 (11): 2442–49.
- Mangione, Thomas W., Floyd J. Fowler und Thomas A. Louis. 1992. „Question characteristics and interviewer effects.“ *Journal of Official Statistics* 8 (3): 293.
- Mantovani, Antonio, Sarah H. Lisanby, Fulvio Pieraccini, Monica Ulivelli, Paolo Castrogiovanni und Simone Rossi. 2006. „Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive–compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS).“ *International Journal of Neuropsychopharmacology* 9 (1): 95–100.
- Margutti, Paola, Federica Delunardo und Elena Ortona. 2006. „Autoantibodies associated with psychiatric disorders.“ *Current neurovascular research* 3 (2): 149–57.
- Marras, Connie, David Andrews, Elspeth Sime und Anthony E. Lang. 2001. „Botulinum toxin for simple motor tics A randomized, double-blind, controlled clinical trial.“ *Neurology* 56 (5): 605–10.
- Martino, Davide, Flavia Chiarotti, Maura Buttiglione, Francesco Cardona, Roberta Creti, Nardo Nardocci, Graziella Orefici, Edvige Veneselli und Renata Rizzo. 2011. „The relationship between group A streptococcal infections and Tourette syndrome: A study on a large service-based cohort.“ *Developmental Medicine & Child Neurology* 53 (10): 951–57.
- Martino, Davide, Russell C. Dale, Donald L. Gilbert, Gavin Giovannoni und James F. Leckman. 2009. „Immunopathogenic mechanisms in tourette syndrome: A critical review.“ *Movement Disorders* 24 (9): 1267–79.
- Matarazzo, Eneida B. 1992. „Tourette's syndrome treated with ACTH and prednisone: Report of two cases.“ *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 2 (3): 215–26.
- Matz, Judith, Daniela L. Krause, Sandra Dehning, Michael Riedel, Rudolf Gruber, Markus J. Schwarz und Norbert Müller. 2012. „Altered monocyte activation markers in Tourette's syndrome: A case–control study.“ *BMC psychiatry* 12 (1): 29.

- McEwen, Bruce S.; Biron, Christine A.; Brunson, Kenneth W.; Bulloch, Karen; Chambers, William H.; Dhabhar, Firdaus S. et al. 1997. „The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: neural, endocrine and immune interactions.“ *Brain Research Reviews* 23 (1-2): 79–133.
- McKay, Lorraine I.; Cidlowski, John A. 1999. „Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor- κ B and steroid receptor-signaling pathways.“ *Endocrine reviews* 20 (4): 435–459.
- Mell, Loren K., Robert L. Davis und David Owens. 2005. „Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder.“ *Pediatrics* 116 (1): 56–60.
- Mi, Weiqian, Monika Pawlik, Magdalena Sastre, Sonia S. Jung, David S. Radvinsky, Andrew M. Klein, John Sommer, Stephen D. Schmidt, Ralph A. Nixon und Paul M. Mathews. 2007. „Cystatin C inhibits amyloid- β deposition in Alzheimer's disease mouse models.“ *Nature genetics* 39 (12): 1440–42.
- Miksits, K., E. C. Böttger, J. Podlech und D. Falke. 2005. „Prinzipien der mikrobiologisch-virologischen Labordiagnostik.“ In *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*, 876–99: Springer.
- Mohr, D. C., D. E. Goodkin, P. Bacchetti, A. C. Boudewyn, L. Huang, P. Marrietta, W. Cheuk und B. Dee. 2000. „Psychological stress and the subsequent appearance of new brain MRI lesions in MS.“ *Neurology* 55 (1): 55–61.
- Moll, G. H. und A. Rothenberger. 1999. „Nachbarschaft von Tic und Zwang.“ *Der Nervenarzt* 70 (1): 1–10.
- Mueller, Anne E. und Daniel L. Segal. 2014. „Structured versus semistructured versus unstructured interviews.“ *The Encyclopedia of Clinical Psychology*, 1–7.
- Müller, N., M. Riedel, A. Erfurth und H-J Möller. 1997. „Immunoglobulintherapie bei Gilles-de-la-Tourette-Syndrom.“ *Der Nervenarzt* 68 (11): 914–16.
- Müller, Norbert. 2004. „Anti-inflammatory therapy with a COX-2 inhibitor in Tourette's syndrome.“ *Inflammopharmacology* 12 (3): 271–75.
- . 2007. „Tourette's syndrome: Clinical features, pathophysiology, and therapeutic approaches.“ *Dialogues in clinical neuroscience* 9 (2): 161.
- Müller, Norbert, Bernd Kroll, Markus J. Schwarz, Michael Riedel, Andreas Straube, Rudolf Lütticken, Ralf René Reinert, Thorsten Reineke und Otto Kühnemund. 2001. „Increased titers of antibodies against streptococcal M12 and M19 proteins in patients with Tourette's syndrome.“ *Psychiatry research* 101 (2): 187–93.
- Müller, Norbert, Michael Riedel, Christa Blendinger, Karin Oberle, Enno Jacobs und Marianne Abele-Horn. 2004. „Mycoplasma pneumoniae infection and Tourette's syndrome.“ *Psychiatry research* 129 (2): 119–25.

- Müller, Norbert, Michael Riedel, Rudolf Gruber, Manfred Ackenheil und Markus J. Schwarz. 2000a. „The immune system and schizophrenia: An integrative view.“ *Annals of the New York Academy of Sciences* 917 (1): 456–67.
- Müller, Norbert, Michael Riedel, Andreas Straube, Wilfried Günther und Bettina Wilske. 2000b. „Increased anti-streptococcal antibodies in patients with Tourette's syndrome.“ *Psychiatry research* 94 (1): 43–49.
- Müller-Alouf, H., Joseph E. Alouf, Dieter Gerlach, J. H. Ozegowski, C. Fitting und J. M. Cavaillon. 1994. „Comparative study of cytokine release by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with *Streptococcus pyogenes* superantigenic erythrogenic toxins, heat-killed streptococci, and lipopolysaccharide.“ *Infection and immunity* 62 (11): 4915–21.
- Müller-Vahl, K. R. 2010. „Der Verlauf von Tic-Erkrankungen.“ *Tourette aktuell*.
- Müller-Vahl, K. R., H. Kolbe und R. Dengler. 1997. „Gilles de la Tourette-Syndrom-eine aktuelle Übersicht.“ *Aktuelle Neurologie* 24 (01): 12–19.
- Müller-Vahl, Kirsten R., U. Schneider, A. Koblenz, M. Jöbges, H. Kolbe, T. Daldrup und H. M. Emrich. 2002. „Treatment of Tourette's syndrome with Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC): A randomized crossover trial.“ *Pharmacopsychiatry* 35 (02): 57–61.
- Müller-Vahl, Kirsten, Ines Dodel, Norbert Müller, Alexander Münchau, Jens Peter Reese, Monika Balzer-Geldsetzer, Richard Dodel und Wolfgang H. Oertel. 2010. „Health-related quality of life in patients with Gilles de la Tourette's syndrome.“ *Movement Disorders* 25 (3): 309–14.
- Murphy, Kenneth M., Paul Travers, Mark Walport, Charles A. Janeway, Lothar Seidler, Michael Ehrenstein und Ingrid Hauber-Stiller. 2009. *Janeway Immunologie*. 7. Auflage. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Murphy, Marie Lynd und Michael E. Pichichero. 2002. „Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS).“ *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 156 (4): 356–61.
- Murphy, Tanya K., Wayne K. Goodman, Marilyn W. Fudge, Ralph C. Williams Jr, Elia M. Ayoub, Mayank Dalal, Mark H. Lewis und John B. Zabriskie. 1997. „B lymphocyte antigen D8/17: A peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome?“. *American Journal of Psychiatry* 154 (3): 402–7.
- Murphy, Tanya K., Muhammad Sajid, Ohel Soto, Nathan Shapira, Paula Edge, Mark Yang, Mark H. Lewis und Wayne K. Goodman. 2004. „Detecting pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus in children with obsessive-compulsive disorder and tics.“ *Biological psychiatry* 55 (1): 61–68.
- Murr, C., B. Widner, D. Gerlach, G. Werner-Felmayer, M. P. Dierich, H. Wachter und D. Fuchs. 1997. „Streptococcal erythrogenic toxins induce tryptophan degradation in human

- peripheral blood mononuclear cells.“ *International archives of allergy and immunology* 114 (3): 224–28.
- Murr, Christian, Dieter Gerlach, Bernhard Widner, Manfred P. Dierich und Dietmar Fuchs. 2001. „Neopterin production and tryptophan degradation in humans infected by *Streptococcus pyogenes*.“ *Medical microbiology and immunology* 189 (3): 161–63.
- Neuner, Irene, Thilo Kellermann, Tony Stöcker, Tilo Kircher, Ute Habel, Jon N. Shah und Frank Schneider. 2010. „Amygdala hypersensitivity in response to emotional faces in Tourette's patients.“ *The World Journal of Biological Psychiatry* 11 (7): 858–72.
- Neuner, Irene und Frank Schneider. 2012. „Tic-Störungen und Tourette-Syndrom.“ *Facharztwissen Psychiatrie und Psychotherapie*, 459–65.
- Nomura, Toshiyuki und Nobuhiko Katunuma. 2005. „Involvement of cathepsins in the invasion, metastasis and proliferation of cancer cells.“ *The journal of medical investigation* 52 (1, 2): 1–9.
- Oethinger, Margret und Hartmut Hengel. 2004. *Mikrobiologie und Immunologie: Kurzlehrbuch zum GK 2*. 11., aktualisierte Aufl. Klinik. München: Elsevier Urban & Fischer.
- Olson, Lori L., Harvey S. Singer, Wayne K. Goodman und Bernard L. Maria. 2006. „Tourette syndrome: Diagnosis, strategies, therapies, pathogenesis, and future research directions.“ *Journal of child neurology* 21 (8): 630–41.
- Padgett, David A. und Ronald Glaser. 2003. „How stress influences the immune response.“ *Trends in Immunology* 24 (8): 444–48. doi:10.1016/S1471-4906(03)00173-X.
- Paglini, Gabriela, Patricia Kunda, Santiago Quiroga, Kenneth Kosik und Alfredo Cáceres. 1998. „Suppression of radixin and moesin alters growth cone morphology, motility, and process formation in primary cultured neurons.“ *The Journal of cell biology* 143 (2): 443–55.
- Palm, Donald E., Neville W. Knuckey, Michael J. Primiano, Anthony G. Spangenberg und Conrad E. Johanson. 1995. „Cystatin C, a protease inhibitor, in degenerating rat hippocampal neurons following transient forebrain ischemia.“ *Brain research* 691 (1): 1–8.
- Pape, Hans-Christian, Rainer Klinke, Bernhard Brenner und Stefan Silbernagl, Hg. 2014. *Physiologie*. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. s.l. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-98019>.
- Paulhus, Delroy L. 2002. „Socially desirable responding: The evolution of a construct.“ *The role of constructs in psychological and educational measurement* 4969.
- Pavone, Piero, Rio Bianchini, Enrico Parano, Gemma Incorpora, Renata Rizzo, Luigi Mazzone und Rosario R. Trifiletti. 2004. „Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection.“ *Pediatric neurology* 30 (2): 107–10.
- Perlmutter, Susan J., Susan F. Leitman, Marjorie A. Garvey, Susan Hamburger, Elad Feldman, Henrietta L. Leonard und Susan E. Swedo. 1999. „Therapeutic plasma exchange

- and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood.“ *The Lancet* 354 (9185): 1153–58.
- Peterson, B., Mark A. Riddle, D. J. Cohen, L. D. Katz, J. C. Smith, M. T. Hardin und J. F. Leckman. 1993. „Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images.“ *Neurology* 43 (5): 941.
- Peterson, Bradley S., James F. Leckman, Daniel Tucker, Lawrence Scahill, Lawrence Staib, Heping Zhang, Robert King, Donald J. Cohen, John C. Gore und Paul Lombroso. 2000. „Preliminary findings of antistreptococcal antibody titers and basal ganglia volumes in tic, obsessive-compulsive, and attention-deficit/hyperactivity disorders.“ *Archives of general psychiatry* 57 (4): 364–72.
- Peterson, Bradley S., Prakash Thomas, Michael J. Kane, Lawrence Scahill, Heping Zhang, Richard Bronen, Robert A. King, James F. Leckman und Lawrence Staib. 2003. „Basal ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome.“ *Archives of general psychiatry* 60 (4): 415–24.
- Piacentini, John, Douglas W. Woods, Lawrence Scahill, Sabine Wilhelm, Alan L. Peterson, Susanna Chang, Golda S. Ginsburg, Thilo Deckersbach, James Dziura und Sue Levi-Pearl. 2010. „Behavior therapy for children with Tourette disorder: A randomized controlled trial.“ *Jama* 303 (19): 1929–37.
- Pollmächer, Thomas, Monika Haack, Andreas Schuld, Thomas Kraus und Dunja Hinze-Selch. 2000. „Effects of antipsychotic drugs on cytokine networks.“ *Journal of psychiatric research* 34 (6): 369–82.
- Pore, Debasis, Neetha Parameswaran, Ken Matsui, Matthew B. Stone, Ichiko Saotome, Andrea I. McClatchey, Sarah L. Veatch und Neetu Gupta. 2013. „Ezrin tunes the magnitude of humoral immunity.“ *The Journal of Immunology* 191 (8): 4048–58.
- Porta, M., G. Maggioni, F. Ottaviani und A. Schindler. 2004. „Treatment of phonic tics in patients with Tourette's syndrome using botulinum toxin type A.“ *Neurological sciences* 24 (6): 420–23.
- Preisendörfer, Peter und Felix Wolter. 2014. „Who is telling the truth? A validation study on determinants of response behavior in surveys.“ *Public Opinion Quarterly* 78 (1): 126–46.
- Price, R. Arlen, Kenneth K. Kidd, Donald J. Cohen, David L. Pauls und James F. Leckman. 1985. „A twin study of Tourette syndrome.“ *Archives of general psychiatry* 42 (8): 815–20.
- Pringsheim, Tamara, Anthony Lang, Roger Kurlan, Michelle Pearce und Paul Sandor. 2009. „Understanding disability in Tourette syndrome.“ *Developmental Medicine & Child Neurology* 51 (6): 468–72.
- Pringsheim, Tamara und Connie Marras. 2009. „Pimozide for tics in Tourette's syndrome.“ *The Cochrane Library*.

- Pruessner, Jens C., Frances Champagne, Michael J. Meaney und Alain Dagher. 2004. „Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: A positron emission tomography study using [¹¹C] raclopride.“ *Journal of Neuroscience* 24 (11): 2825–31.
- Raison, Charles L., Lucile Capuron und Andrew H. Miller. 2006. „Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression.“ *Trends in Immunology* 27 (1): 24–31.
- Raison, Charles L. und Andrew H. Miller. 2003. „When not enough is too much: The role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders.“ *American Journal of Psychiatry* 160 (9): 1554–65.
- Rapaport, Mark Hyman. 1998. „Circulating lymphocyte phenotypic surface markers in anxiety disorder patients and normal volunteers.“ *Biological psychiatry* 43 (6): 458–63.
- Rathmell, Jeffrey C. und Craig B. Thompson. 2002. „Pathways of apoptosis in lymphocyte development, homeostasis, and disease.“ *Cell* 109 (2): S97-S107.
- Reed, C. H. 2000. „Diagnostic applications of cystatin C.“ *British journal of biomedical science* 57 (4): 323.
- Rickards, H., S. M. Dursun, G. Farrar, T. Betts, J. A. Corbett und S. L. Handley. 1996. „Increased plasma kynurenine and its relationship to neopterin and tryptophan in Tourette's syndrome.“ *Psychological medicine* 26 (04): 857–62.
- Rickards, Hugh, Andrea E. Cavanna und Rhiannon Worrall. 2012. „Treatment practices in Tourette syndrome: The European perspective.“ *European Journal of Paediatric Neurology* 16 (4): 361–64.
- Riedel, Michael, Andreas Straube, Markus J. Schwarz, Betina Wilske und Norbert Müller. 1998. „Lyme disease presenting as Tourette's syndrome.“ *The Lancet* 351 (9100): 418–19.
- Riederer, F., M. Stamenkovic, S. D. Schindler und S. Kasper. 2002. „Das Tourette-Syndrom Eine Übersicht.“ *Der Nervenarzt* 73 (9): 805–19.
- Rink, Lothar, Andrea Kruse und Hajo Haase. 2015. *Immunologie für Einsteiger*. 2., neu bearb. u. aktual. Aufl. Berlin: Springer Spektrum. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-44843-4>.
- Rizzo, Renata, Mariangela Gulisano, Piero Pavone, Fabia Fogliani und Mary M. Robertson. 2006. „Increased Antistreptococcal Antibody Titers and Anti—Basal Ganglia Antibodies in Patients With Tourette Syndrome: Controlled Cross-Sectional Study.“ *Journal of child neurology* 21 (9): 747–53.
- Robert Koch-Institut. 2018. „Streptococcus pyogenes-Infektionen.“ Zugriff am 5. November 2019. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Streptococcus_pyogenes.html.
- Robertson, Mary M. 1989. „The Gilles de la Tourette syndrome: The current status.“ *The British Journal of Psychiatry* 154 (2): 147–69.

- . 2008. „The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome: Part 1: The epidemiological and prevalence studies.“ *Journal of psychosomatic research* 65 (5): 461–72.
- Robertson, Mary M., Trimble und A. J. Lees. 1989. „Self-injurious behaviour and the Gilles de la Tourette syndrome: A clinical study and review of the literature.“ *Psychological medicine* 19 (03): 611–25.
- Robertson, Mary May. 2012. „The Gilles de la Tourette syndrome: The current status.“ *Archives of disease in childhood-Education & practice edition* 97 (5): 166–75.
- Robertson, Mary May, Valsamma Eapen und Andrea Eugenio Cavanna. 2009. „The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: A cross-cultural perspective.“ *Journal of psychosomatic research* 67 (6): 475–83.
- Roessner, Veit, Kerstin J. Plessen, Aribert Rothenberger, Andrea G. Ludolph, Renata Rizzo, Liselotte Skov, Gerd Strand, Jeremy S. Stern, Cristiano Termine und Pieter J. Hoekstra. 2011. „European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: Pharmacological treatment.“ *European child & adolescent psychiatry* 20 (4): 173–96.
- Rosenberg, Kenneth Paul. 1998. „Tourette's syndrome and 'PANDAS'.“ *Neurology* 51 (5): 1516-1516-a.
- Ross, Michael S. und Harvey Moldofsky. 1978. „A comparison of pimozide and haloperidol in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome.“ *The American journal of psychiatry*.
- Roumier, Anne, Jean C. Olivo-Marin, Monique Arpin, Frédérique Michel, Marianne Martin, Paul Mangeat, Oreste Acuto, Alice Dautry-Varsat und Andrés Alcover. 2001. „The membrane-microfilament linker ezrin is involved in the formation of the immunological synapse and in T cell activation.“ *Immunity* 15 (5): 715–28.
- Saija, A., P. Princi, M. Lanza, M. Scalese, E. Aramnejad und A. de Sarro. 1995. „Systemic cytokine administration can affect blood-brain barrier permeability in the rat.“ *Life sciences* 56 (10): 775–84.
- Salvesen, Guy S. 2001. „A lysosomal protease enters the death scene.“ *The Journal of clinical investigation* 107 (1): 21–23.
- Schneider, Frank und Sabrina Weber. 2016. *Klinikmanual Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 2., aktualisierte Auflage. Hg. v. Frank Schneider. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Schumann, Ralf R., Ernst T. Rietschel und Harald Loppnow. 1994. „The role of CD14 and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the activation of different cell types by endotoxin.“ *Medical microbiology and immunology* 183 (6): 279–97.
- Scott, Burton L., Joseph Jankovic und Donald T. Donovan. 1996. „Botulinum toxin injection into vocal cord in the treatment of malignant coprolalia associated with Tourette's syndrome.“ *Movement Disorders* 11 (4): 431–33.

- Sevinc, Irfan und Murat Enoz. 2007. „The incidence of group a beta hemolytic streptococci in throat specimens from upper respiratory infections.“ *ACTA MEDICA-HRADEC KRALOVE*- 50 (4): 243.
- Shaffer, Meredith H., Renell S. Dupree, Peimin Zhu, Ichiko Saotome, Richard F. Schmidt, Andrea I. McClatchey, Bruce D. Freedman und Janis K. Burkhardt. 2009. „Ezrin and moesin function together to promote T cell activation.“ *The Journal of Immunology* 182 (2): 1021–32.
- Shapiro, Arthur K. und Elaine Shapiro. 1968. „Treatment of Gilles de la Tourette's syndrome with haloperidol.“ *The British Journal of Psychiatry* 114 (508): 345–50.
- . 1984. „Controlled study of pimozide vs. placebo in Tourette's syndrome.“ *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 23 (2): 161–73.
- Shapiro, Arthur K., Elaine Shapiro und Henriette Wayne. 1973. „Treatment of Tourette's syndrome: With haloperidol, review of 34 cases.“ *Archives of general psychiatry* 28 (1): 92–97.
- Shprecher, David und Roger Kurlan. 2009. „The management of tics.“ *Movement Disorders* 24 (1): 15–24.
- Shulman, Stanford T., Alan L. Bisno, Herbert W. Clegg, Michael A. Gerber, Edward L. Kaplan, Grace Lee, Judith M. Martin und Chris van Beneden. 2012. „Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America.“ *Clinical infectious diseases*, cis629.
- Singer, Harvey S. 1997. „Neurobiology of Tourette syndrome.“ *Neurologic clinics* 15 (2): 357–379.
- Singer, Harvey S. 1999. „PANDAS and immunomodulatory therapy.“ *The Lancet* 354 (9185): 1137–38.
- Singer, Harvey S., Donald L. Gilbert, David S. Wolf, Jonathan W. Mink und Roger Kurlan. 2012. „Moving from PANDAS to CANS.“ *The Journal of pediatrics* 160 (5): 725–31.
- Singer, Harvey S., Joseph D. Giuliano, Bendt H. Hansen, Joseph J. Hallett, Joseph P. Laurino, Margaret Benson und Louise S. Kiessling. 1999. „Antibodies against a neuron-like (HTB-10 neuroblastoma) cell in children with Tourette syndrome.“ *Biological psychiatry* 46 (6): 775–80.
- Singer, Harvey S., Joseph D. Giuliano, Aphrodite M. Zimmerman und John T. Walkup. 2000. „Infection: A stimulus for tic disorders.“ *Pediatric neurology* 22 (5): 380–83.
- Singer, Harvey S. und Karen Minzer. 2003. „Neurobiology of Tourette's syndrome: Concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities.“ *Brain and Development* 25: S70-S84.
- Singer, Harvey S., Sally Szymanski, Joseph Giuliano, Fuji Yokoi, A. Semih Dogan, James R. Brasic, Yun Zhou, Anthony A. Grace und Dean F. Wong. 2002. „Elevated intrasynaptic

- dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET.“ *American Journal of Psychiatry* 159 (8): 1329–36.
- Snider, Lisa A., Lorraine Lougee, Marcia Slattery, Paul Grant und Susan E. Swedo. 2005. „Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders.“ *Biological psychiatry* 57 (7): 788–92.
- SOKOL, M. SA.E. 2000. „Infection-triggered anorexia nervosa in children: Clinical description of four cases.“ *Journal of child and adolescent psychopharmacology* 10 (2): 133–45.
- Sopori, Mohan. 2002. „Effects of cigarette smoke on the immune system.“ *Nature Reviews Immunology* 2 (5): 372–77.
- Sopori, Mohan L., Wieslaw Kozak, Susan M. Savage, Yuemei Geng, Dariusz Soszynski, Matthew J. Kluger, Elizabeth K. Perryman und George E. Snow. 1998. „Effect of nicotine on the immune system: Possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms.“ *Psychoneuroendocrinology* 23 (2): 189–204.
- Sowell, Elizabeth R., Eric Kan, June Yoshii, Paul M. Thompson, Ravi Bansal, Dongrong Xu, Arthur W. Toga und Bradley S. Peterson. 2008. „Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome.“ *Nature neuroscience* 11 (6): 637–39.
- Stier, Winfried. 2013. *Empirische Forschungsmethoden*: 2. Auflage, Springer-Verlag: 72ff.
- Stollerman, Gene H., Arthur J. Lewis, Irwin Schultz und Angelo Taranta. 1956. „Relationship of immune response to group A streptococci to the course of acute, chronic and recurrent rheumatic fever.“ *The American journal of medicine* 20 (2): 163–69.
- Storch, Eric A., Tanya K. Murphy, Gary R. Geffken, Muhammad Sajid, Pam Allen, Jonathan W. Roberti und Wayne K. Goodman. 2005. „Reliability and Validity of the Yale Global Tic Severity Scale.“ *Psychological assessment* 17 (4): 486–91. doi:10.1037/1040-3590.17.4.486.
- Swedo, S. E., J. F. Leckman und N. R. Rose. 2012. „From research subgroup to clinical syndrome: Modifying the PANDAS criteria to describe PANS (pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome).“ *Pediatr Therapeut* 2 (2): 113.
- Swedo, Susan E. und Paul J. Grant. 2005. „Annotation: PANDAS: a model for human autoimmune disease.“ *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 46 (3): 227–34.
- Swedo, Susan E., Henrietta L. Leonard, Marjorie Garvey, Barbara Mittleman, Albert J. Allen, Susan Perlmutter, Sara Dow, Jason Zamkoff, Billinda K. Dubbert und Lorraine Lougee. 1998. „Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases.“ *American Journal of Psychiatry* 155 (2): 264–71.
- Swidsinski, Alexander, Önder Göktas, Christiane Bessler, Vera Loening-Baucke, Laura P. Hale, Hartwig Andree, Michael Weizenegger, Matthias Hölzl, Hans Scherer und Herbert

- Lochs. 2007. „Spatial organisation of microbiota in quiescent adenoiditis and tonsillitis.“ *Journal of clinical pathology* 60 (3): 253–60.
- Tang, Yang, Donald L. Gilbert, Tracy A. Glauser, Andrew D. Hershey und Frank R. Sharp. 2005. „Blood gene expression profiling of neurologic diseases: A pilot microarray study.“ *Archives of neurology* 62 (2): 210–15.
- Tanner, Caroline M. und Samuel M. Goldman. 1997. „Epidemiology of Tourette syndrome.“ *Neurologic clinics* 15 (2): 395–402.
- Tarek Hammad, M. D. 2014. „Antistreptolysin O Titer.“ Zugriff am 15. Juni 2017. <http://emedicine.medscape.com/article/2113540-overview#showall>.
- ThermoFisher Scientific group. 2016. „Validierung und Qualitätsprüfung von ELISAs.“ Zugriff am 1. November 2019. <https://www.thermofisher.com/de/de/home/life-science/antibodies/immunoassays/elisa-kits/elisa-kit-validation-quality-testing.html>.
- Thernlund, Gunilla M., Gisela Dahlquist, Kjell Hansson, Sten A. Ivarsson, Johnny Ludvigsson, Sture Sjöblad und Bruno Hägglöf. 1995. „Psychological Stress and the Onset of IDDM in Children: A case-control study.“ *Diabetes Care* 18 (10): 1323–29.
- Thuillier, Laure, Claire Hivroz, Rémi Fagard, Christophe Andreoli und Paul Mangeat. 1994. „Ligation of CD4 surface antigen induces rapid tyrosine phosphorylation of the cytoskeletal protein ezrin.“ *Cellular immunology* 156 (2): 322–31.
- Truong, D. D., Susan Bressman, Heidi Shale und Stanley Fahn. 1988. „Clonazepam, haloperidol, and clonidine in tic disorders.“ *Southern medical journal* 81 (9): 1103–5.
- Tsukita, A. 1994. „Oishi};, Sato N, Sagara J, Kawai A, Tsukita S. ERM family members as molecular linkers between the cell surface glycoprotein CD44 and actin-based cytoskeletons.“ *Cell Biol* 126: 391–401.
- Turk, Vito, Boris Turk und Dušan Turk. 2001. „Lysosomal cysteine proteases: Facts and opportunities.“ *The EMBO Journal* 20 (17): 4629–33.
- Tynninen, Olli, O. Carpen, J. Jääskeläinen, Timo Paavonen und A. Paetau. 2004. „Ezrin expression in tissue microarray of primary and recurrent gliomas.“ *Neuropathology and applied neurobiology* 30 (5): 472–77.
- Vaheri, Antti, Olli Carpen, Leena Heiska, Tuula S. Helander, Juha Jääskeläinen, Päivi Majander-Nordenswan, Markku Sainio, Tuomo Timonen und Ossi Turunen. 1997. „The ezrin protein family: Membrane-cytoskeleton interactions and disease associations.“ *Current opinion in cell biology* 9 (5): 659–66.
- van Griethuysen, Arjanne, Michèle Bes, Jerome Etienne, Reinhard Zbinden und Jan Kluytmans. 2001. „International multicenter evaluation of latex agglutination tests for identification of *Staphylococcus aureus*.“ *Journal of clinical microbiology* 39 (1): 86–89.
- van Horn, Kenneth G., Carol D. Audette, Denise Sebeck und Kelly A. Tucker. 2008. „Comparison of the Copan ESwab system with two Amies agar swab transport systems for

- maintenance of microorganism viability.“ *Journal of clinical microbiology* 46 (5): 1655–58.
- Vollmar, Angelika, Ilse Zündorf und Theodor Dingermann. 2013. *Immunologie: Grundlagen und Wirkstoffe ; mit 216 Tabellen*. 2., völlig neu bearb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Vries, Helga E. de, Margret C. M. Blom-Roosemalen, Marijke van Oosten, Albert G. de Boer, Theo J. C. van Berkel, Douwe D. Breimer und Johan Kuiper. 1996. „The influence of cytokines on the integrity of the blood-brain barrier in vitro.“ *Journal of neuroimmunology* 64 (1): 37–43.
- Wagatsuma, Masako, Michio Kimura, Ryosuke Suzuki, Fujio Takeuchi, Kunio Matsuta und Hiroshi Watanabe. 1996. „Ezrin, radixin and moesin are possible autoimmune antigens in rheumatoid arthritis.“ *Molecular immunology* 33 (15): 1171–76.
- Weidinger, Elif, Daniela Krause, Agnes Wildenauer, Sebastian Meyer, Rudolf Gruber, Markus J. Schwarz und Norbert Müller. 2014. „Impaired activation of the innate immune response to bacterial challenge in Tourette syndrome.“ *The World Journal of Biological Psychiatry* 15 (6): 453–58.
- Weitzman, Elliot D., David Fukushima, Christopher Nogueira, Howard Roffwarg, Thomas F. Gallagher und Leon Hellman. 1971. „Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects.“ *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 33 (1): 14–22.
- Weng, Wen-Hui, Jan Åhlén, Kristina Åström, Weng-Onn Lui und Catharina Larsson. 2005. „Prognostic impact of immunohistochemical expression of ezrin in highly malignant soft tissue sarcomas.“ *Clinical Cancer Research* 11 (17): 6198–6204.
- Wenzel, Jan und Markus Schwaninger. 2016. „Die Blut-Hirn-Schranke und ihre Regulation durch NF-κB-Signalwege.“ *e-Neuroforum* 22 (2): 33–44.
- Weston, William L., Henry N. Claman und Gerald G. Krueger. 1973. „Site of action of cortisol in cellular immunity.“ *The Journal of Immunology* 110 (3): 880–83.
- Wilhelm, Sabine, Alan L. Peterson, John Piacentini, Douglas W. Woods, Thilo Deckersbach, Denis G. Sukhodolsky, Susanna Chang, Haibei Liu, James Dziura und John T. Walkup. 2012. „Randomized trial of behavior therapy for adults with Tourette syndrome.“ *Archives of general psychiatry* 69 (8): 795–803.
- Williams, Janet B. W. 2001. „Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: Past, present, and future.“ *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 251: 6–12.
- Yonemura, S. 1998. „Hirao M, Doi Y, Takahashi N, Kondo T, Tsukita S, Tsukita S.“ *Ezrin/radixin/moesin (ERM) proteins bind to a positively charged amino acid cluster in the juxta-membrane cytoplasmic domain of CD44, CD43, ICAM-2. J Cell Biol* 140: 885–95.

- Zhu, Yan, Kai Man Leung, Po-zi Liu, Ming Zhou und Lin-yan Su. 2006. „Comorbid behavioural problems in Tourette's syndrome are positively correlated with the severity of tic symptoms.“ *Australian and New Zealand journal of psychiatry* 40 (1): 67–73.
- Zykov, V. P., A. U. Shcherbina und E. B. Novikova. 2008. „Immunoglobulin therapy in Gilles de la Tourette syndrome.“ *European Journal of Paediatric Neurology* 12: S57-S58.

7 Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADHS	Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung
ADNS	Anti-DNase B = Anti-Desoxyribonuklease B
AICD	Activation-induced cell death bzw. Aktivierungs-induzierter Zelltod
APC	Antigen-presenting cell bzw. Antigenpräsentierende Zelle
ASLO	Antistreptolysin O
ASTA	Antistaphylolysin- α
BCR	B-cell receptor bzw. B-Zell-Rezeptor
BDI	Beck Depression Inventory
BHS	Blut-Hirn-Schranke
BL	Baseline
BSA	Bovines Serumalbumin
CANS	Childhood Acute Neuropsychiatric Symptoms
CBIT	Comprehensive Behavioral Intervention for Tics
CD	Cluster of Differentiation
COS	Columbia-Schafblut-Agar
COX	Cyclooxygenase
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Deoxyribonucleic acid bzw. Desoxyribonukleinsäure
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ERM	Ezrin-Radixin-Moesin
FU	Follow-up
GABA	Gamma-Aminobutyric acid bzw. γ -Aminobuttersäure
GABHS	Group A β -hemolytic Streptococcus pyogenes bzw. β -hämolysierende Streptokokken der Gruppe A
GAS	Group A Streptococcus bzw. Streptokokken der Gruppe A
GTS-QoL	Gilles-de-la-Tourette-Syndrome Quality of Life Scale
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale

HLA	Human Leukocyte Antigen bzw. Humanes Leukozytenantigen
HRP	Horseradish peroxidase bzw. Meerrettich-Peroxidase
HRT	Habit Reversal Training
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10
IFN- γ	Interferon- γ
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
LBP	LPS-bindendes Protein
LPS	Lipopolysaccharid
LSD	Lysergsäurediethylamid
M.I.N.I.	Mini International Neuropsychiatric Interview
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MSSA	Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
OD	Optische Dichte
PANDAS	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infection
PANS	Pediatric Acute Onset Neuropsychiatric Syndrome
PBS	Phosphate-buffered saline bzw. Phosphatgepufferte Salzlösung
PBST	Phosphate buffered saline with Tween
PIP ₂	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat
PITAND	Pediatric, infection-triggered, autoimmune, neuropsychiatric disorders
PSS-14	Cohen's Perceived Stress Scale 14
PVL	Panton-Valentine-Leukozidin
RCF	Relative centrifugal force bzw. relative Zentrifugalkraft
SD	Standardabweichung
sIgA	Sekretorisches Immunglobulin A
SPE	Streptococcal pyrogenic exotoxin bzw. Pyogenes Streptokokken-Exotoxin

SSNRI	selective serotonin noradrenalin reuptake inhibitor bzw. selektiver Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitor bzw. selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
STSS	Streptococcal toxic shock syndrome bzw. Streptokokken-induziertes toxisches Schocksyndrom
TCR	T-cell receptor bzw. T-Zell-Rezeptor
TLR	Toll-like-Rezeptor
TMB	3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin
TNF	Tumornekrosefaktor
TGF	Transforming Growth Factor bzw. Transformierender Wachstumsfaktor
Tregs	Regulatorische T-Zellen
TS	Tourette's syndrome bzw. Tourette-Syndrom
TSST	Toxic Shock Syndrome Toxin
TSY	Tryptiase-Soy-Yeast Bouillon
Y-BOCS	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale
YGTSS	Yale Global Tic Severity Scale
ZNS	Zentrales Nervensystem

8 Anhang

I. Übersetzung des Gedichtes „Syndrome maladif“ (Jérôme 2017)

Deutsche Übersetzung (übersetzt von Katharina Kotulla):

Krankhaftes Syndrom

Lachen Sie bitte nicht über diese allgegenwärtige Behinderung,
Sicher komisch und lustig anzusehen,
Aber verletzend ist Ihre so sehr fehlende Anteilnahme,
Die die letzte und einzige Hoffnung zerstört.

Wütende Bewegungen, sich wiederholende Schreie
Schwimmen unablässig in einer tödlichen Angst,
Symptome des ewigen Krankheitssyndroms,
Die ein gewöhnliches Leben unmöglich machen.

Aber der wirkliche Schmerz sitzt so tief,
Dass niemand auch nur das Geringste meiner Gedanken begreift,
Mein Lachen und meine Freude bleiben künstlich,
Wenn ein Hauch von Glück aus dem Abgrund auftaucht.

Vergraben in abgrundtiefen Schmerz
Erwacht die Krankheit immer wieder erneut,
Macht eine heilige und ideale Heiterkeit zunichte,
Die entehrende Lächerlichkeit wuchert in meiner Haut.

II. Somatische Erkrankungen

Tabelle 37: Auflistung der somatischen Erkrankungen bei Tourette-Patienten und gesunden Kontrollpersonen.

		Tourette-Patienten [N]	Gesunde Probanden [N]
Erkrankungen der Schilddrüse		7 (1 Hashimoto-Thyreoiditis)	0
Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems	Hypertonie	3	0
	Herzrhythmusstörung	1	0
	Störungen der Blutgerinnung	0	2
Erkrankungen der Lunge	Asthma bronchiale	3	1
Erkrankungen der Leber		0	1
Erkrankungen der Niere		1	1
Allergien		29	22
Z.n. Krebserkrankung		0	2

Anmerkung: N = Anzahl

III. Familienanamnese psychiatrischer Erkrankungen

Tabelle 38: Auflistung der psychiatrischen Erkrankungen in der Familienanamnese bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden.

		Tourette-Patienten [N]	Gesunde Probanden [N]
Ticstörung	gesamt	13	2
	Tourette-Syndrom	7	1
Zwangsstörung		3	2
AD(H)S		1	1
Schizophrenie		1	3
Depression		12	5
Bipolare Störung		0	1
Suizid		1	0
Suchterkrankungen		2	1

Anmerkung: N = Anzahl

IV. Medikation

IV.1 Psychiatrische Medikation

Tabelle 39: Häufigkeiten der Einnahme psychiatrischer Medikation unter den Studienteilnehmern.

Psychiatrische Medikation			Tourette-Patienten [N]	Gesunde Probanden [N]
Antipsychotika	Typische Antipsychotika	Pimozid	1	0
	Atypische Antipsychotika	Aripiprazol	18	0
		Tiaprid	5	0
		Risperidon	3	0
		Clozapin	1	0
		Quetiapin	1	0
Antidepressiva	trizyklische Antidepressiva	Opipramol	1	0
		Clomipramin	1	0
	SSNRI	Venlafaxin	1	0
	SSRI	Citalopram	1	0
		Escitalopram	2	0
		Sertralin	1	0
Sympathomimetika	Phenylethylamine	Methylphenidat	0	1
	Amphetamine	Lisdexamfetamin	1	0
Cannabis			1	0

Anmerkung: N = Anzahl

IV.2 Somatische Medikation

Tabelle 40: Anamnestiche Angaben zur Einnahme somatischer Medikation unter den Studienteilnehmern.

Somatische Medikation		Tourette-Patienten [N]	Gesunde Probanden [N]
β -Blocker	Metoprolol	1	0
	Propranolol	1	0
ACE-Hemmer	Ramipril	2	0
	Enalapril	1	0
Statine		2	0
Fibrate	Bezafibrat	1	0
β 2-Sympathomimetika	Salbutamol (inhalativ)	2	0
	Formoterol (inhalativ)	1	0
Glukokortikoide	Budesonid (inhalativ)	1	0
Antihistaminika	Cetirizin	0	1
Hormone	L-Thyroxin	2	0
Orale Kontrazeptiva	„Pille“	1	2
Mineralstoffe	Jod	2	0
	Eisen	1	2
	Calcium	1	0
Vitamine	Vitamin D	3	1
	Vitamin B12	0	1
	Folsäure	0	1
Andere	Serene Pro	1	0
	Laktobazillen	1	0

Anmerkung: N = Anzahl

V. Achse-I-Diagnosen des M.I.N.I.

Tabelle 41: Auflistung der mittels M.I.N.I. erhobenen Achse-I-Diagnosen bei Tourette-Patienten und gesunden Probanden.

Achse-I-Diagnosen	Tourette-Patienten [N]	Gesunde Probanden [N]
aktuelle Episode einer Major Depression	2	0
rezidivierende Episoden einer Major Depression	2	0
Major Depression mit melancholischem Anteil	1	0
Dysthymie	6	0
Suizidalität	6	1
aktuelle hypomanische Episode	1	0
frühere hypomanische Episode	6	1
aktuelle manische Episode	1	0
frühere manische Episode	5	1
Panikstörung	2	0
Panikstörung + Agoraphobie	2	0
Agoraphobie	4	0
soziale Phobie	5	0
Zwangsstörung	9	0
Posttraumatische Belastungsstörung	0	0
Alkoholabhängigkeit	0	0
Alkoholmissbrauch	1	0
Drogenabhängigkeit	1	0
Drogenmissbrauch	1	1
aktuelle psychotische Störung	0	0
frühere psychotische Störung	5	0
affektive Störung mit psychotischer Episode	1	0
Anorexia nervosa	0	0
Bulimia nervosa	1	0
Generalisierte Angststörung	5	1
Antisoziale Persönlichkeitsstörung	1	0

Anmerkung: N = Anzahl

VI. Rachenabstriche

Tabelle 42: Auflistung der Ergebnisse der Rachenabstriche der Studienteilnehmer.

	Tourette-Patienten [N]		Gesunde Probanden [N]	
	<i>Baseline-Untersuchung</i>	<i>Follow-up-Untersuchung</i>	<i>Baseline-Untersuchung</i>	<i>Follow-up-Untersuchung</i>
Streptokokken gesamt	1	1	4	4
Streptokokken der Gruppe A	0	0	1	0
Streptokokken der Gruppe B	1	1	3	1
Streptokokken der Gruppe C	0	0	0	2
Streptokokken der Gruppe G	0	0	0	1
Staphylokokken gesamt	22	26	24	22
Koagulasenegative Staphylokokken	2	3	1	1
MSSA	19	23	23	21
MRSA	1	1	0	0
Serratia marescens	0	0	0	2
Klebsiella	0	0	1	1
Pseudomonas aeruginosa	0	0	1	0
E.coli	1	1	0	0
Enterobacter cloacae	1	1	2	1
Pantoea agglomerans	0	0	0	1

Anmerkung: N = Anzahl

VII. α -Adjustierung nach Bonferroni – Holm

Tabelle 43: Angaben der korrigierten p-Werte (pkorr.) nach α -Adjustierung nach Bonferroni – Holm.

Bezeichnung der Hypothese	Stat. Verfahren	p		pkorr.	
H1: Ausprägung der Tic-Störung (YGTSS) - M.I.N.I. Baseline	r-Analyse	0,27		1,00	
H1: Ausprägung der Tic-Störung (YGTSS) - Y-BOCS Baseline	r-Analyse	0,000	*	<0,025	*
H1: Ausprägung der Tic-Störung (YGTSS) - BDI Baseline	r-Analyse	0,001	*	0,025	*
H1: Ausprägung der Tic-Störung (YGTSS) - HAM-D Baseline	r-Analyse	0,002	*	0,048	*
H1: Ausprägung der Tic-Störung (YGTSS) - Y-BOCS Follow-up	r-Analyse	0,000	*	<0,025	*
H1: Ausprägung der Tic-Störung (YGTSS) - BDI Follow-up	r-Analyse	0,000	*	<0,025	*
H1: Ausprägung der Tic-Störung (YGTSS) - HAM-D Follow-up	r-Analyse	0,000	*	<0,025	*

H2: Ausprägung der Tic-Störung (YGTSS) - PSS-14 Baseline	r-Analyse	0,006	*	0,14	
H2: Ausprägung der Tic-Störung (YGTSS) - PSS-14 Follow-up	r-Analyse	0,000	*	<0,025	*
H3: Ausprägung der Tic-Störung (YGTSS) – GTS-QoL Baseline	r-Analyse	0,000	*	<0,025	*
H3: Ausprägung der Tic-Störung (YGTSS) – GTS-QoL Follow-up	r-Analyse	0,000	*	<0,025	*
H4: Cystatin C-Werte Baseline	t-Test	0,49		1,00	
H4: Cystatin C-Werte Follow-up	t-Test	0,96		1,00	
H5: Positive Rachenabstriche - Baseline	Fisher-Test	0,70		1,00	
H5: Positive Rachenabstriche - Follow-up	Fisher-Test	0,40		1,00	
H6: Antistaphylolysin- α -Titer akut	Fisher-Test	0,32		1,00	
H6: Antistaphylolysin- α -Titer chronisch	Fisher-Test	0,50		1,00	
H6: Antistaphylolysin- α -Titer gesamt	Fisher-Test	0,76		1,00	
H7: positive Streptokokken-Antikörpertiter ASLO	Fisher-Test	0,22		1,00	
H7: positive Streptokokken-Antikörpertiter ADNS	Fisher-Test	0,04	*	0,88	
H7: positive Streptokokken-Antikörpertiter ADNS oder ASLO	Fisher-Test	0,17		1,00	
H7: ASLO Baseline	t-Test	0,45		1,00	
H7: ASLO Follow-up	t-Test	0,94		1,00	
H7: ADNS Baseline	t-Test	0,05	*	1,00	
H7: ADNS Follow-up	t-Test	0,25		1,00	
H8: ASLO-Titer - Ausprägung der Tic-Störung Baseline	r-Analyse	0,43		1,00	
H8: ADNS-Titer - Ausprägung der Tic-Störung Baseline	r-Analyse	0,29		1,00	
H8: ASLO-Titer - Ausprägung der Tic-Störung Follow-up	r-Analyse	0,47		1,00	
H8: ADNS-Titer - Ausprägung der Tic-Störung Follow-up	r-Analyse	0,05	*	1,00	
H9: Ezrin-Antikörper	t-Test	0,61		1,00	
H9: Ezrin-Antikörper	Fisher-Test	0,62		1,00	
H10: Ezrin-Antikörper - Ausprägung der Tic-Störung	r-Analyse	0,59		1,00	

Anmerkung: p_{korrr} = nach Bonferroni-Holm korrigierter p-Wert; p = unkorrigierter p-Wert; "*" = statistische Signifikanz auf 5%-Niveau oder kleiner; Hx = Hypothese x

VIII. Anamnesebogen

(zur Verfügung gestellt von Dr. med. Elif Weidinger)

Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Fragen zu Ihrem Gesundheitszustand möglichst genau und kreuzen nur ärztlich diagnostizierte Krankheiten an.

Herz-/ Kreislauferkrankungen:

Hoher Blutdruck	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Angina pectoris	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Herzrhythmusstörungen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Herzinfarkt	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Herzklappenersatz	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Herzschrittmacher(-ausweis)	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Herzoperation	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Endokarditis	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>

Anfallsleiden (Epilepsie)

ja ☐ nein ☐

Schlaganfall

ja ☐ nein ☐

Thrombose

ja ☐ nein ☐

Lungenerkrankungen

ja ☐ nein ☐

Blutgerinnungsstörung

ja ☐ nein ☐

Diabetes/Zuckerkrankheit

ja ☐ nein ☐

Grüner Star (Glaukom)

ja ☐ nein ☐

Nierenerkrankungen

ja ☐ nein ☐

Osteoporoseerkrankung

ja ☐ nein ☐

Rheumatisches Fieber

ja ☐ nein ☐

Schilddrüsenerkrankung

ja ☐ nein ☐

Lebererkrankung

ja ☐ nein ☐

Gelenkprothesen

ja ☐ nein ☐

Infektiöse Erkrankungen:

HIV-Infektion	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Hepatitis A/B/C	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Tuberkulose	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>
Andere Infektionserkrankungen	ja <input type="checkbox"/>	nein <input type="checkbox"/>

Wenn ja, welche?

Welche Medikamente nehmen Sie regelmäßig?

1).....

2).....

3).....

4).....

Besteht eine Schwangerschaft? ja ☐ nein ☐

Krebserkrankung ja ☐ nein ☐

Welche Körperregion?

Wann bzw. seit:

Strahlentherapie bei Krebserkrankung ja ☐ nein ☐

Chemotherapie ja ☐ nein ☐

Organtransplantiert ja ☐ nein ☐

Operationen ja ☐ nein ☐

Wenn ja, welche?.....

.....

Allergien bzw. Unverträglichkeiten? ja ☐ nein ☐

Wenn ja, welche?

.....

.....

.....

.....

Allergische Rhinitis? ja ☐ nein ☐

Allergische Konjunktivitis? ja ☐ nein ☐

Neurodermitis? ja ☐ nein ☐

Asthma? ja ☐ nein ☐

Geburtsdatum _____

Geschlecht ☐ weiblich ☐ männlich

Körpergröße _____ in cm Gewicht _____ in kg

Volkszugehörigkeit

	Patient	Vater	Mutter
Europäisch			
Amerikanisch			
Afrikanisch			
Asiatisch			
Australisch			

Raucher ☐ Nichtraucher ☐

Wenn ja, wie viele Zigaretten pro Tag? _____

Alkoholkonsum ja ☐ nein ☐

Wenn ja, wie viel pro Tag? _____

Drogenkonsum ja ☐ nein ☐

Wenn ja, welche Drogen und wie viel? _____

Verheiratet / in einer Partnerschaft lebend ☐

Ledig ☐

Verwitwet ☐

Arbeit/Studium/Abschluss? _____

Wohnsituation

Eigenständiges Wohnen ☐

Betreutes Wohnen ☐

Psychiatrische Erkrankungen in der Familie ja ☐ nein ☐

Wenn ja, welche? _____

TICANAMNESE

Gibt es ein Vorgefühl? Wenn ja, welches und wo ist es lokalisiert?

Können Sie Ihre Tics unterdrücken? Wenn ja, wie machen Sie das?

Was führt zu einer Ticzunahme / -verschlechterung?

Was führt zu einer Ticreduktion?

Seit wann bestehen motorische Tics? _____

Seit wann bestehen vokale Tics? _____

Wann wurde die Diagnose einer Ticstörung gestellt? _____

Wurden weitere Diagnosen gestellt (ADHS, Zwänge, Depression, Angststörung)? ja ☐ nein ☐

Wenn ja, welche Diagnosen? _____

Anzahl Ihrer stationären Aufenthalte in der Psychiatrie / Psychosomatik? _____

Auflistung aller stationärer Aufenthalte (inkl. Zeitraum + Ort):

IX. Patienten-, Probanden-, und Elterninformationsbögen und Einverständniserklärungen

(zur Verfügung gestellt von Dr. med. Elif Weidinger)

Studienleiter:
Dr. med. Elif Weidinger
Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Nußbaumstraße 7
80336 München
Tel.: 089 5160-5817
Fax: 089 5160-5391

PATIENTENINFORMATION UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Tourette Syndrom und Allergie: eine prospektive Studie zur Untersuchung eines hyperreagiblen Immunsystems bei Tourette-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe

Version vom 22.04.2014

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

vielen Dank für Ihr Interesse an einer Teilnahme in dieser klinischen Studie.

Wir laden Sie ein, an dieser klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Die vorliegende klinische Prüfung wird nach den entsprechenden Bestimmungen der Deklaration von Helsinki, nach den europäischen Richtlinien zur Guten Klinischen Praxis durchgeführt. Die zuständige Ethikkommission hat diese Studie überprüft und die Durchführung zustimmend bewertet. Diese Ethikkommission ist unabhängig von Prüfarzt und Auftraggeber. Eine Aufgabe der Ethikkommission ist es, Rechte, Sicherheit und Gesundheit von Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, zu schützen.

Aufgrund Ihrer Krankengeschichte hält Ihr Arzt Sie für geeignet, an dieser Studie teilzunehmen. Bevor Sie sich zu einer Teilnahme entschließen, ist es von großer Bedeutung, dass Sie Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite dieser Studie verstehen. Lesen Sie deshalb bitte diese Patienteninformation gründlich durch und besprechen Sie alle noch offene Fragen mit Ihrem Arzt. Sie sollten der Teilnahme an dieser Studie erst zustimmen, wenn Sie das Gefühl haben, dass alle Ihre Fragen

zufriedenstellend und ausführlich beantwortet wurden. Wenn Sie mehr Zeit benötigen, um Ihre Entscheidung zu treffen, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit.

1. Allgemeine Informationen zur klinischen Studie

Die Entstehung des Tourette Syndroms sind ungeklärt. Neben einer genetischen Komponente gibt es auch Hinweise für Auffälligkeiten des Immunsystems bei einer Untergruppe Tourette-Patienten. So sind beispielsweise vermehrte Infekte, die Tics nach sich ziehen und zum Teil auch unterhalten, bekannt. Entsprechend können bei einer Untergruppe von Patienten Antibiotika als Therapie der Tics eingesetzt werden. Inhalt jüngster Forschungsarbeiten ist die Untersuchung von Allergien bei Tourette-Patienten. Hierzu gibt es allerdings bisher nur wenige Daten.

2. Ziel der klinischen Studie

Ziel dieser Studie ist es den Einfluss von allergischen Reaktionen auf die Symptomatik und Therapiemöglichkeiten des Tourette Syndroms zu untersuchen.

3. Ablauf der klinischen Prüfung

Für diese Studie werden 50 Tourette-Patienten und 50 Kontrollpersonen gesucht. Alle Probanden werden auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Bei allen Studienteilnehmern werden zwei Studienvisiten, d.h. eine Aufnahme- und eine Nachuntersuchung nach drei Monaten, durchgeführt. Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung wird eine Anamnese erhoben, werden Fragebögen bearbeitet, wird Blut entnommen, ein Rachenabstrich vorgenommen und eine Stuhlprobe abgegeben.

Der Zeitaufwand der Aufnahmeuntersuchung wird inklusive der Blutentnahme etwa 1.5 bis 2 Stunden betragen.

Die Nachuntersuchung wird dieselben Fragebögen, sowie eine erneute Blutentnahme und einen Rachenabstrich umfassen.

3.1. Einschlusskriterien für Patienten

Es sollen 50 weibliche und männliche Patienten mit einem Tourette Syndrom (ICD-10: F95.2), die sich in ambulanter oder stationärer Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU befinden eingeschlossen werden.

3.2. Ausschlusskriterien für Patienten

Ausschlusskriterien sind psychiatrische Komorbiditäten, die im Vordergrund stehen und akute Suizidalität, schwere körperliche Erkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie ein akuter oder chronischer Infekt innerhalb des letzten Monats.

3.3. Studienvisite

- 1) Anamneseerhebung
- 2) Fragebögen in Zusammenarbeit mit dem Prüfarzt:
 - YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale): zur Beurteilung des Schweregrades der Ticstörung
 - YBOCS (Yale Brown Obsessive Compulsive Scale): zur Erfassung von Zwängen
 - HAMD (Hamilton Depression Scale): zur Erfassung von Depression
 - PSS (Perceived Stress Scale): zur Erfassung von Stress
- 3) Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Gewicht, Größe)
- 4) Blutentnahme (3 x 7.5ml Serumröhrchen): zur Untersuchung immunologischer und allergischer Marker
- 5) Stuhlprobe: zur Untersuchung von Parasiten
- 6) Rachenabstrich: zur Untersuchung von Streptokokken

3.4. Nachuntersuchung

1) Fragebögen in Zusammenarbeit mit dem Prüfarzt:

- **YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale): zur Beurteilung des Schweregrades der Ticstörung**
- **YBOCS (Yale Brown Obsessive Compulsive Scale): zur Erfassung von Zwängen**
- **HAMD (Hamilton Depression Scale): zur Erfassung von Depression**
- **PSS (Perceived Stress Scale): zur Erfassung von Stress**

2) Blutentnahme (3 x 7,5 ml Serumröhrchen)

3) Rachenabstrich

4. Risiken der Studienteilnahme

Blutentnahme

Die Gefahren einer Blutentnahme sind gering, können aber einen kurzen Schmerz beim Einstich der Nadel, eventuelle Ohnmacht und die Bildung eines Hämatoms („Blauer Fleck“) beinhalten. Die Menge an abgenommenem Blut (15ml) ist unbedenklich und sehr gering und wird vom Körper rasch erneuert werden.

Rachenabstrich

Die Risiken eines Rachenabstrichs sind gering. Da die Rachenhinterwand und der Gaumen mit einem Wattestäbchen berührt werden, kann es aber zu vorübergehender Übelkeit, Würgen und schlimmstenfalls Erbrechen kommen.

5. Mögliche Vorteile einer Studienteilnahme

Durch Ihre Studienteilnahme haben Sie keinen direkten medizinischen Vorteil. Bei auffälligen Befunden werden Sie hierüber informiert und es kann bei bestehendem Wunsch eine Therapie eingeleitet werden.

Die Informationen, die wir durch diese Studie erhalten, könnten dazu beitragen, dass wir in Zukunft Patienten mit Tourette Syndrom besser helfen können.

6. Versicherungsschutz

Ein Versicherungsschutz besteht als Teilnehmer der Studie nicht, **da keine Risiken zu erwarten sind, welche eines Versicherungsschutzes bedürfen. Es besteht außerdem keine gesetzliche Versicherungspflicht.** Studien, bei denen weder Medikamente noch Medizinprodukte eingesetzt werden, und die Patienten weder radioaktiver noch ionisierender Strahlung ausgesetzt sind, bedürfen keiner Versicherung.

7. Freiwilligkeit der Teilnahme und Rücktrittsrecht

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können zu jeder Zeit, ohne Angaben von Gründen und ohne Benachteiligung, insbesondere in Bezug auf Ihre medizinische Behandlung, Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie zurückziehen. In jedem Fall bitten wir Sie, diesen Entschluss Ihrem Arzt mitzuteilen und sich einer Abschlussuntersuchung bei Ihrem Arzt zu unterziehen. Ein vorzeitiger Rücktritt ist mit keinerlei gesundheitlichen Risiken verbunden. Sollten nachträglich, d.h. nachdem Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme gegeben haben, neue Informationen oder Erkenntnisse bekannt werden, welche Ihre Entscheidung zur freiwilligen Teilnahme oder zur Fortsetzung der Teilnahme von Bedeutung sein könnten, werden Sie unverzüglich darüber informiert. Auch Ihr Prüfarzt oder der Auftraggeber der Studie können Ihre Teilnahme an der Studie beenden.

Vorhersehbare Umstände dafür sind z.B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, das Bekanntwerden von nicht vorhergesehenen Risiken für die Studienteilnehmer oder bedeutende Abweichungen von den Prüfvorschriften der Studie.

8. Finanzielle Regelungen

Die Teilnahme an der Studie ist für Sie kostenlos und Sie erhalten für Ihre Teilnahme an der Studie keine Bezahlung.

9. Datenschutz

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben. Alle Proben, Fragebögen und Niederschriften werden in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Geburtsjahr, Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Es kann Einsicht in die Originaldaten durch bevollmächtigte Personen (Gesundheitsbehörden) genommen werden, vor allem zur Überwachung der Studiensicherheit und um sicherzustellen, dass die Studie ordnungsgemäß durchgeführt wird und/oder die Qualität der studienbezogenen Daten gewährleistet ist. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit widerrufen. In diesem Fall werden die gespeicherten Daten, Fragebögen und Proben irreversibel anonymisiert. Gelagerte Fragebögen und Proben werden dann vernichtet. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt:

Studienleiter Dr. Elif Weidinger, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München

Die Unterlagen werden 15 Jahre, die Blutproben 10 Jahre, im oben genannten Studienzentrum (siehe Kopfzeile auf Seite 1) aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet, wenn überhaupt, werden die Daten in verschlüsselter Form verwendet.

10. Informations- und Kontaktmöglichkeiten

Sie können sich jederzeit persönlich oder telefonisch an Ihren Prüfarzt wenden. Die Kontaktdaten finden Sie in der Einverständniserklärung.

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Tourette Syndrom und Allergie: eine prospektive Studie zur Untersuchung eines hyperreagiblen Immunsystems bei Tourette-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe

Über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser klinischen Studie bin ich durch den Prüfarzt _____ in schriftlicher und mündlicher Form aufgeklärt worden. Mir wurde die Patienteninformation zu dieser Studie ausgehändigt, ich habe sie gelesen und verstanden.

Bei weiteren Fragen oder beim Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen kann ich meinen Prüfarzt kontaktieren:

(Adresse: _____)

Tel.: _____).

Der Ablauf der Studie und der Zweck der Untersuchung wurden mir erläutert. Über denkbare Risiken bin ich aufgeklärt worden. Ich habe die Patienteninformation gelesen und hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen; sie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich bin informiert, dass es keine Patientenversicherung gibt. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und ich zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen aus dieser Studie ausscheiden kann, ohne dass dies in irgendeiner Weise meine medizinische Betreuung beeinflussen wird.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung nach Maßgabe der Patienteninformation personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach den gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei meinem Prüfarzt aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten ohne Namensnennung weitergegeben werden:

a) an den Sponsor (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU, Nußbaumstr.7, 80336 München) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.

b) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU, Nußbaumstr.7, 80336 München), an die jeweils zuständige Ethik-Kommission.

2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte (bevollmächtigte) und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU, Nußbaumstr.7, 80336 München) in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen

Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung, der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung in irreversibel anonymisierter Form weiterhin verwendet werden dürfen. Gelagerte Proben und Fragebögen werden im Falle eines Widerrufs vernichtet.

4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung fünfzehn und meine Blutproben zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5) Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt (Name des Arztes:) über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

Hiermit erkläre ich, während der letzten 30 Tagen an keiner Arzneimittelstudie teilgenommen zu haben und parallel zur oben genannten Studie an keiner anderen Studie teilzunehmen.

Patientennummer Name des Patienten in Druckbuchstaben

Durch meine Unterschrift erkläre ich, dass ich an dieser Studie teilnehmen will. Eine Kopie dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Datum (eigenhändig) Unterschrift des Patienten

Name des Arztes (Druckbuchstaben o. Stempel)

Hiermit erkläre ich, den/die oben genannten Versuchsteilnehmer/in am oben genannten Datum über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der oben genannten Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Patienteninformation sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Datum (eigenhändig) Unterschrift des Arztes

Studienleiter:
Dr. med. Elif Weidinger
Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Nußbaumstraße 7
80336 München
Tel.: 089 5160-5817
Fax: 089 5160-5391

PROBANDENINFORMATION UND
EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

**Tourette Syndrom und Allergie: eine prospektive Studie zur Untersuchung
eines hyperreagiblen Immunsystems bei Tourette-Patienten und einer
gesunden Kontrollgruppe**

Version vom 22.04.2014

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

vielen Dank für Ihr Interesse an einer Teilnahme in dieser klinischen Studie.

Wir laden Sie ein, an dieser klinischen Studie teilzunehmen. Die Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.

Die vorliegende klinische Prüfung wird nach den entsprechenden Bestimmungen der Deklaration von Helsinki, nach den europäischen Richtlinien zur Guten Klinischen Praxis durchgeführt. Die zuständige Ethikkommission hat diese Studie überprüft und die Durchführung zustimmend bewertet. Diese Ethikkommission ist unabhängig von Prüfarzt und Auftraggeber. Eine Aufgabe der Ethikkommission ist es, Rechte, Sicherheit und Gesundheit von Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, zu schützen.

Aufgrund Ihrer Krankengeschichte hält Ihr Arzt Sie für geeignet, an dieser Studie teilzunehmen. Bevor Sie sich zu einer Teilnahme entschließen, ist es von großer Bedeutung, dass Sie Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite dieser Studie verstehen. Lesen Sie deshalb bitte diese Patienteninformation gründlich durch und besprechen Sie alle noch offene Fragen mit Ihrem Arzt. Sie sollten der Teilnahme an dieser Studie erst zustimmen, wenn Sie das Gefühl haben, dass alle Ihre Fragen zufriedenstellend und ausführlich beantwortet wurden. Wenn Sie mehr Zeit benötigen, um Ihre Entscheidung zu treffen, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit.

1. Allgemeine Informationen zur klinischen Studie

Die Entstehung des Tourette Syndroms sind ungeklärt. Neben einer genetischen Komponente gibt es auch Hinweise für Auffälligkeiten des Immunsystems bei einer Untergruppe Tourette-Patienten. So sind beispielsweise vermehrte Infekte, die Tics nach sich ziehen und zum Teil auch unterhalten, bekannt. Entsprechend können bei einer Untergruppe von Patienten Antibiotika als Therapie der Tics eingesetzt werden. Inhalt jüngster Forschungsarbeiten ist die Untersuchung von Allergien bei Tourette-Patienten. Hierzu gibt es allerdings bisher nur wenige Daten.

2. Ziel der klinischen Studie

Ziel dieser Studie ist es den Einfluss von allergischen Reaktionen auf die Symptomatik und Therapiemöglichkeiten des Tourette Syndroms zu untersuchen.

3. Ablauf der klinischen Prüfung

Für diese Studie werden 50 Tourette-Patienten und 50 Kontrollpersonen gesucht. Alle Probanden werden auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Bei allen Studienteilnehmern werden zwei Studienvisiten, d.h. eine Aufnahme- und eine Nachuntersuchung nach drei Monaten, durchgeführt. Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung wird eine Anamnese erhoben, werden Fragebögen bearbeitet, wird Blut entnommen, ein Rachenabstrich vorgenommen und eine Stuhlprobe abgegeben.

Der Zeitaufwand der Aufnahmeuntersuchung wird inklusive der Blutentnahme etwa 1.5 bis 2 Stunden betragen.

Die Nachuntersuchung wird dieselben Fragebögen, sowie eine erneute Blutentnahme und einen Rachenabstrich umfassen.

3.1. Einschlusskriterien für Probanden

Freiwillige Teilnahme an der Studie.

3.2. Ausschlusskriterien für Patienten

Ausschlusskriterien sind psychiatrische Diagnosen, schwere körperliche Erkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie ein akuter oder chronischer Infekt innerhalb des letzten Monats.

3.3. Studienvisite

- 1) Anamneseerhebung
- 2) Fragebögen in Zusammenarbeit mit dem Prüfarzt:
 - YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale): zur Beurteilung des Schweregrades der Ticstörung
 - YBOCS (Yale Brown Obsessive Compulsive Scale): zur Erfassung von Zwängen
 - HAMD (Hamilton Depression Scale): zur Erfassung von Depression
 - PSS (Perceived Stress Scale): zur Erfassung von Stress
- 3) Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Gewicht, Größe)
- 4) Blutentnahme (3 x 7.5ml Serumröhrchen): zur Untersuchung immunologischer und allergischer Marker
- 5) Stuhlprobe: zur Untersuchung von Parasiten
- 6) Rachenabstrich: zur Untersuchung von Streptokokken

3.4. Nachuntersuchung

1) Fragebögen in Zusammenarbeit mit dem Prüfarzt:

- YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale): zur Beurteilung des Schweregrades der Ticstörung
- YBOCS (Yale Brown Obsessive Compulsive Scale): zur Erfassung von Zwängen

- **HAMD (Hamilton Depression Scale): zur Erfassung von Depression**
- **PSS (Perceived Stress Scale): zur Erfassung von Stress**

2) Blutentnahme (3 x 7,5 ml Serumröhrchen)

3) Rachenabstrich

4. Risiken der Studienteilnahme

Blutentnahme

Die Gefahren einer Blutentnahme sind gering, können aber einen kurzen Schmerz beim Einstich der Nadel, eventuelle Ohnmacht und die Bildung eines Hämatoms („Blauer Fleck“) beinhalten. Die Menge an abgenommenem Blut (15ml) ist unbedenklich und sehr gering und wird vom Körper rasch erneuert werden.

Rachenabstrich

Die Risiken eines Rachenabstrichs sind gering. Da die Rachenhinterwand und der Gaumen mit einem Wattestäbchen berührt werden, kann es aber zu vorübergehender Übelkeit, Würgen und schlimmstenfalls Erbrechen kommen.

5. Mögliche Vorteile einer Studienteilnahme

Durch Ihre Studienteilnahme haben Sie keinen direkten medizinischen Vorteil. Bei auffälligen Befunden werden Sie hierüber informiert und es kann bei bestehendem Wunsch eine Therapie eingeleitet werden.

Die Informationen, die wir durch diese Studie erhalten, könnten dazu beitragen, dass wir in Zukunft Patienten mit Tourette Syndrom besser helfen können.

6. Versicherungsschutz

Ein Versicherungsschutz besteht als Teilnehmer der Studie nicht, **da keine Risiken zu erwarten sind, welche eines Versicherungsschutzes bedürfen. Es besteht außerdem keine gesetzliche Versicherungspflicht.** Studien, bei denen weder Medikamente noch Medizinprodukte eingesetzt werden, und die Patienten weder radioaktiver noch ionisierender Strahlung ausgesetzt sind, bedürfen keiner Versicherung.

7. Freiwilligkeit der Teilnahme und Rücktrittsrecht

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Sie können zu jeder Zeit, ohne Angaben von Gründen und ohne Benachteiligung, insbesondere in Bezug auf Ihre medizinische Behandlung, Ihr Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie zurückziehen. In jedem Fall bitten wir Sie, diesen Entschluss Ihrem Arzt mitzuteilen und sich einer Abschlussuntersuchung bei Ihrem Arzt zu unterziehen. Ein vorzeitiger Rücktritt ist mit keinerlei gesundheitlichen Risiken verbunden. Sollten nachträglich, d.h. nachdem Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme gegeben haben, neue Informationen oder Erkenntnisse bekannt werden, welche Ihre Entscheidung zur freiwilligen Teilnahme oder zur Fortsetzung der Teilnahme von Bedeutung sein könnten, werden Sie unverzüglich darüber informiert. Auch Ihr Prüfarzt oder der Auftraggeber der Studie können Ihre Teilnahme an der Studie beenden. Vorhersehbare Umstände dafür sind z.B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, das Bekanntwerden von nicht vorhergesehenen Risiken für die Studienteilnehmer oder bedeutende Abweichungen von den Prüfvorschriften der Studie.

8. Finanzielle Regelungen

Als Vergütung für die Teilnahme an der Studie erhalten Sie 30,-€. Das Geld wird Ihnen auf Ihr Konto überwiesen werden, nachdem alle notwendigen Untersuchungen im Rahmen der Studie durchgeführt wurden. Die Überweisung kann bis zu einen Monat Zeit nach der Studienvsiste in Anspruch nehmen.

9. Datenschutz

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben. Alle Proben, Fragebögen und Niederschriften werden in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Geburtsjahr, Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Es kann Einsicht in die Originaldaten durch bevollmächtigte Personen (Gesundheitsbehörden) genommen werden, vor allem zur Überwachung der Studiensicherheit und um sicherzustellen, dass die Studie ordnungsgemäß durchgeführt wird und/oder die Qualität der studienbezogenen Daten gewährleistet ist. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit widerrufen. In diesem Fall werden die gespeicherten Daten, Fragebögen und Proben irreversibel anonymisiert. Gelagerte Fragebögen und Proben werden dann vernichtet. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt:

Studienleiter Dr. Elif Weidinger, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München

Die Unterlagen werden 15 Jahre, die Blutproben 10 Jahre, im oben genannten Studienzentrum (siehe Kopfzeile auf Seite 1) aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet, wenn überhaupt, werden die Daten in verschlüsselter Form verwendet.

10. Informations- und Kontaktmöglichkeiten

Sie können sich jederzeit persönlich oder telefonisch an Ihren Prüfarzt wenden. Die Kontaktdaten finden Sie in der Einverständniserklärung.

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Tourette Syndrom und Allergie: eine prospektive Studie zur Untersuchung eines hyperreagiblen Immunsystems bei Tourette-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe

Über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser klinischen Studie bin ich durch den Prüfarzt _____ in schriftlicher und mündlicher Form aufgeklärt worden. Mir wurde die Patienteninformation zu dieser Studie ausgehändigt, ich habe sie gelesen und verstanden.

Bei weiteren Fragen oder beim Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen kann ich meinen Prüfarzt kontaktieren:

(Adresse: _____)

Tel.: _____).

Der Ablauf der Studie und der Zweck der Untersuchung wurden mir erläutert. Über denkbare Risiken bin ich aufgeklärt worden. Ich habe die Patienteninformation gelesen und hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen; sie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich bin informiert, dass es keine Patientenversicherung gibt. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und ich zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen aus dieser Studie ausscheiden kann, ohne dass dies in irgendeiner Weise meine medizinische Betreuung beeinflussen wird.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung nach Maßgabe der Patienteninformation personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach den gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei meinem Prüfarzt aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten ohne Namensnennung weitergegeben werden:

a) an den Sponsor (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU, Nußbaumstr.7, 80336 München) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.

b) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU, Nußbaumstr.7, 80336 München), an die jeweils zuständige Ethik-Kommission.

2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte (bevollmächtigte) und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU, Nußbaumstr.7, 80336 München) in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies

für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung, der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung in irreversibel anonymisierter Form weiterhin verwendet werden dürfen. Gelagerte Proben und Fragebögen werden im Falle eines Widerrufs vernichtet.

4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung fünfzehn und meine Blutproben zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5) Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt (Name des Arztes:) über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen).

Hiermit erkläre ich, während der letzten 30 Tagen an keiner Arzneimittelstudie teilgenommen zu haben und parallel zur oben genannten Studie an keiner anderen Studie teilzunehmen.

Patientennummer Name des Probanden in Druckbuchstaben

Durch meine Unterschrift erkläre ich, dass ich an dieser Studie teilnehmen will. Eine Kopie dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Datum (eigenhändig) Unterschrift des Probanden

Name des Arztes (Druckbuchstaben o. Stempel)

Hiermit erkläre ich, den/die oben genannten Versuchsteilnehmer/in am oben genannten Datum über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der oben genannten Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Patienteninformation sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

Datum (eigenhändig) Unterschrift des Arztes

Studienleiter:
Dr. med. Elif Weidinger
Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Nußbaumstraße 7
80336 München
Tel.: 089 5160-5817
Fax: 089 5160-5391

PROBANDENINFORMATION UND
EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

**Tourette Syndrom und Allergie: eine prospektive Studie zur Untersuchung
eines hyperreagiblen Immunsystems bei Tourette-Patienten und einer
gesunden Kontrollgruppe**

Version vom 22.04.2014

Sehr geehrte Mutter, sehr geehrter Vater,

vielen Dank für Ihr Interesse an einer Teilnahme in dieser klinischen Studie.
Ihr Kind ist dazu eingeladen, an dieser klinischen Studie teilzunehmen. Die
Aufklärung darüber erfolgt in einem ausführlichen ärztlichen Gespräch.
Die vorliegende klinische Prüfung wird nach den entsprechenden Bestimmungen der
Deklaration von Helsinki, nach den europäischen Richtlinien zur Guten Klinischen
Praxis durchgeführt. Die zuständige Ethikkommission hat diese Studie überprüft und
die Durchführung zustimmend bewertet. Diese Ethikkommission ist unabhängig von
Prüfarzt und Auftraggeber. Eine Aufgabe der Ethikkommission ist es, Rechte,
Sicherheit und Gesundheit von Patienten, die an klinischen Studien teilnehmen, zu
schützen.

Aufgrund Ihrer Krankengeschichte hält Ihr Arzt Sie für geeignet, an dieser Studie
teilzunehmen. Bevor Sie sich zu einer Teilnahme entschließen, ist es von großer
Bedeutung, dass Sie Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite dieser Studie
verstehen. Lesen Sie deshalb bitte diese Patienteninformation gründlich durch und
besprechen Sie alle noch offene Fragen mit Ihrem Arzt. Sie sollten der Teilnahme an
dieser Studie erst zustimmen, wenn Sie das Gefühl haben, dass alle Ihre Fragen
zufriedenstellend und ausführlich beantwortet wurden. Wenn Sie mehr Zeit
benötigen, um Ihre Entscheidung zu treffen, teilen Sie dies bitte Ihrem Arzt mit.

1. Allgemeine Informationen zur klinischen Studie

Die Entstehung des Tourette Syndroms sind ungeklärt. Neben einer genetischen Komponente gibt es auch Hinweise für Auffälligkeiten des Immunsystems bei einer Untergruppe Tourette-Patienten. So sind beispielsweise vermehrte Infekte, die Tics nach sich ziehen und zum Teil auch unterhalten, bekannt. Entsprechend können bei einer Untergruppe von Patienten Antibiotika als Therapie der Tics eingesetzt werden. Inhalt jüngster Forschungsarbeiten ist die Untersuchung von Allergien bei Tourette-Patienten. Hierzu gibt es allerdings bisher nur wenige Daten.

2. Ziel der klinischen Studie

Ziel dieser Studie ist es den Einfluss von allergischen Reaktionen auf die Symptomatik und Therapiemöglichkeiten des Tourette Syndroms zu untersuchen.

3. Ablauf der klinischen Prüfung

Für diese Studie werden 50 Tourette-Patienten und 50 Kontrollpersonen gesucht. Alle Probanden werden auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Bei allen Studienteilnehmern werden zwei Studienvisiten, d.h. eine Aufnahme- und eine Nachuntersuchung nach drei Monaten, durchgeführt. Im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung wird eine Anamnese erhoben, werden Fragebögen bearbeitet, wird Blut entnommen, ein Rachenabstrich vorgenommen und eine Stuhlprobe abgegeben.

Der Zeitaufwand der Aufnahmeuntersuchung wird inklusive der Blutentnahme etwa 1.5 bis 2 Stunden betragen.

Die Nachuntersuchung wird dieselben Fragebögen, sowie eine erneute Blutentnahme und einen Rachenabstrich umfassen.

3.1. Einschlusskriterien für Patienten

Es sollen 50 weibliche und männliche Patienten mit einem Tourette Syndrom (ICD-10: F95.2), die sich in ambulanter oder stationärer Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU befinden eingeschlossen werden.

3.2. Ausschlusskriterien für Patienten

Ausschlusskriterien sind psychiatrische Komorbiditäten, die im Vordergrund stehen und akute Suizidalität, schwere körperliche Erkrankungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie ein akuter oder chronischer Infekt innerhalb des letzten Monats.

3.3. Studienvisite

- 1) Anamneseerhebung
- 2) Fragebögen in Zusammenarbeit mit dem Prüfarzt:
 - YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale): zur Beurteilung des Schweregrades der Ticstörung
 - YBOCS (Yale Brown Obsessive Compulsive Scale): zur Erfassung von Zwängen
 - HAMD (Hamilton Depression Scale): zur Erfassung von Depression
 - PSS (Perceived Stress Scale): zur Erfassung von Stress
- 3) Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Gewicht, Größe)
- 4) Blutentnahme (3 x 7.5ml Serumröhrchen): zur Untersuchung immunologischer und allergischer Marker
- 5) Stuhlprobe: zur Untersuchung von Parasiten
- 6) Rachenabstrich: zur Untersuchung von Streptokokken

3.4. Nachuntersuchung

1) Fragebögen in Zusammenarbeit mit dem Prüfarzt:

- **YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale): zur Beurteilung des Schweregrades der Ticstörung**
- **YBOCS (Yale Brown Obsessive Compulsive Scale): zur Erfassung von Zwängen**
- **HAMD (Hamilton Depression Scale): zur Erfassung von Depression**
- **PSS (Perceived Stress Scale): zur Erfassung von Stress**

2) Blutentnahme (3 x 7,5 ml Serumröhrchen)

3) Rachenabstrich

4. Risiken der Studienteilnahme

Blutentnahme

Die Gefahren einer Blutentnahme sind gering, können aber einen kurzen Schmerz beim Einstich der Nadel, eventuelle Ohnmacht und die Bildung eines Hämatoms („Blauer Fleck“) beinhalten. Die Menge an abgenommenem Blut (15ml) ist unbedenklich und sehr gering und wird vom Körper rasch erneuert werden.

Rachenabstrich

Die Risiken eines Rachenabstrichs sind gering. Da die Rachenhinterwand und der Gaumen mit einem Wattestäbchen berührt werden, kann es aber zu vorübergehender Übelkeit, Würgen und schlimmstenfalls Erbrechen kommen.

5. Mögliche Vorteile einer Studienteilnahme

Durch die Studienteilnahme hat Ihr Kind keinen direkten medizinischen Vorteil. Bei auffälligen Befunden werden Sie hierüber informiert und es kann bei bestehendem Wunsch eine Therapie eingeleitet werden.

Die Informationen, die wir durch diese Studie erhalten, könnten dazu beitragen, dass wir in Zukunft Patienten mit Tourette Syndrom besser helfen können.

6. Versicherungsschutz

Ein Versicherungsschutz besteht als Teilnehmer der Studie nicht, **da keine Risiken zu erwarten sind, welche eines Versicherungsschutzes bedürfen. Es besteht außerdem keine gesetzliche Versicherungspflicht.** Studien, bei denen weder Medikamente noch Medizinprodukte eingesetzt werden, und die Patienten weder radioaktiver noch ionisierender Strahlung ausgesetzt sind, bedürfen keiner Versicherung.

7. Freiwilligkeit der Teilnahme und Rücktrittsrecht

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Ihr Kind kann zu jeder Zeit, ohne Angaben von Gründen und ohne Benachteiligung, insbesondere in Bezug auf die medizinische Behandlung, das Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie zurückziehen. In jedem Fall bitten wir Sie, diesen Entschluss Ihrem Arzt mitzuteilen und sich einer Abschlussuntersuchung bei Ihrem Arzt zu unterziehen. Ein vorzeitiger Rücktritt ist mit keinerlei gesundheitlichen Risiken verbunden. Sollten nachträglich, d.h. nachdem Sie Ihr Einverständnis zur Teilnahme gegeben haben, neue Informationen oder Erkenntnisse bekannt werden, welche Ihre Entscheidung zur freiwilligen Teilnahme von Bedeutung sein könnten, werden Sie unverzüglich darüber informiert. Auch Ihr Prüfarzt oder der Auftraggeber der Studie können Ihre Teilnahme an der Studie beenden. Vorhersehbare Umstände dafür sind z.B. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, das Bekanntwerden von nicht vorhergesehenen Risiken für die

Studienteilnehmer oder bedeutende Abweichungen von den Prüfvorschriften der Studie.

8. Finanzielle Regelungen

Die Teilnahme an der Studie ist kostenlos, für die Teilnahme an der Studie erfolgt keine Bezahlung.

9. Datenschutz

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben. Alle Proben, Fragebögen und Niederschriften werden in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Geburtsjahr, Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode. Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen. Es kann Einsicht in die Originaldaten durch bevollmächtigte Personen (Gesundheitsbehörden) genommen werden, vor allem zur Überwachung der Studiensicherheit und um sicherzustellen, dass die Studie ordnungsgemäß durchgeführt wird und/oder die Qualität der studienbezogenen Daten gewährleistet ist. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit widerrufen. In diesem Fall werden die gespeicherten Daten, Fragebögen und Proben irreversibel anonymisiert. Gelagerte Fragebögen und Proben werden dann vernichtet. Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt:

Studienleiter Dr. Elif Weidinger, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU München

Die Unterlagen werden 15 Jahre, die Blutproben 10 Jahre, im oben genannten Studienzentrum (siehe Kopfzeile auf Seite 1) aufbewahrt. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet, wenn überhaupt, werden die Daten in verschlüsselter Form verwendet.

10. Informations- und Kontaktmöglichkeiten

Sie können sich jederzeit persönlich oder telefonisch an Ihren Prüfarzt wenden. Die Kontaktdaten finden Sie in der Einverständniserklärung.

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG
der Eltern

**Tourette Syndrom und Allergie: eine prospektive Studie zur Untersuchung
eines hyperreagiblen Immunsystems bei Tourette-Patienten und einer
gesunden Kontrollgruppe**

Über Ziel, Wesen, Bedeutung und Tragweite dieser klinischen Studie bin ich durch den Prüfarzt _____ in schriftlicher und mündlicher Form aufgeklärt worden. Mir wurde die Patienteninformation zu dieser Studie ausgehändigt, ich habe sie gelesen und verstanden.

Bei weiteren Fragen oder beim Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen kann ich meinen Prüfarzt kontaktieren:

(Adresse: _____)

Tel.: _____).

Der Ablauf der Studie und der Zweck der Untersuchung wurden mir erläutert. Über denkbare Risiken bin ich aufgeklärt worden. Ich habe die Patienteninformation gelesen und hatte ausreichend Zeit, Fragen zu stellen; sie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich bin informiert, dass es keine Patientenversicherung gibt. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme an dieser Studie freiwillig ist und **sowohl mein Kind als auch ich selbst** zu jeder Zeit ohne Angabe von Gründen aus dieser Studie ausscheiden können, ohne dass dies in irgendeiner Weise die medizinische Betreuung meines Kindes beeinflussen wird.

Ich wurde gebeten, die Erlaubnis für die Teilnahme meines Kindes an einer medizinischen Forschungsstudie zu geben:

Name des Kindes (Teilnehmer): _____

Geburtsdatum: __ / __ / __

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung nach Maßgabe der Patienteninformation personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mein Kind erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über die Gesundheit meines Kindes erfolgt nach den gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann mein Kind nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über die Gesundheit meines Kindes, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern bei dem Prüfarzt aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten ohne Namensnennung weitergegeben werden:

a) an den Sponsor (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU, Nußbaumstr.7, 80336 München) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.

b) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU, Nußbaumstr.7, 80336 München), an die jeweils zuständige Ethik-Kommission.

2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte (bevollmächtigte) und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der LMU, Nußbaumstr.7, 80336 München) in die von meinem Kind beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung, der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung von personenbezogenen Daten meines Kindes, insbesondere der Angaben über die Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass mein Kind oder ich selbst jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden können. Im Fall eines solchen Widerrufs der Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung in irreversibel anonymisierter Form weiterhin verwendet werden dürfen. Gelagerte Fragebögen und Proben werden im Falle eines Widerrufs vernichtet.

4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die Daten meines Kindes nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung fünfzehn und die Blutproben zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5) Ich bin damit einverstanden, dass der Kinderarzt (Name des Arztes:) über die Teilnahme meines Kindes an der klinischen Prüfung informiert wird (falls nicht gewünscht, bitte streichen). Hiermit erkläre ich, dass mein Kind während der letzten 30 Tagen an keiner Arzneimittelstudie teilgenommen hat und parallel zur oben genannten Studie an keiner anderen Studie teilnimmt.

Ich stimme zu, dass mein Kind an der o.g. Studie teilnimmt.

a) Unterschrift des Elternteils/Erziehungsberechtigten:

Vor- und Nachname des Erziehungsberechtigten: _____

Vor- _____ und _____ Nachname _____ des Kindes: _____

Ort, Datum: _____ Unterschrift: _____

Ich bin daran interessiert, Informationen über allgemeine Erkenntnisse zu erhalten, die während der Studie gewonnen wurden.

Ja ☐ Nein ☐ Unterschrift _____

b) Unterschrift des Wissenschaftlers/Studienmitarbeiters:

Das obige Einverständnis wurde von mir akzeptiert, nachdem ich dem Studienteilnehmer und dessen Erziehungsberechtigten die obigen Erläuterungen erklärt habe und mich vergewissert habe, dass diese für den/die Teilnehmer/in verständlich waren. Ich habe alle gestellten Fragen ausführlich beantwortet.

Vor- und Nachname des Studienmitarbeiters: _____

Ort, Datum: _____

Stempel und Unterschrift: _____

c) Erklärung des Studienleiters:

Ich verpflichte mich, alle Vorschriften des landesspezifischen Gesetzes in Bezug auf klinische Studien am Menschen und alle entsprechenden Regelungen und Einschränkungen inklusive der ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki, der Prinzipien zur Guten Klinischen Praxis (GCP) und des Hippokratischen Eides für Ärzte einzuhalten.

Vor- und Nachname des Studienleiters: _____

Ort, Datum: _____

Unterschrift: _____

Studienleiter:**Dr. med. Elif Weidinger****Ludwig-Maximilians-Universität München****Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie****Nußbaumstraße 7****80336 München****Tel.: 089 5160-5817****Fax: 089 5160-5391**

**Tourette Syndrom und Allergie: eine prospektive Studie zur
Untersuchung eines hyperreagiblen Immunsystems bei Tourette-
Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe**

INFORMATIONSSCHREIBEN**FÜR DIE TEILNAHME VON KINDERN (BIS 17 JAHRE)****EINLADUNG**

Hallo!

Wir haben Deine Eltern gefragt, ob Du an unserer Studie teilnehmen kannst. Eine Studie ist so etwas wie ein Projekt an einer Schule. Wenn Ärzte und Wissenschaftler mehr darüber lernen möchten, wie sie Kindern und deren Familien helfen können, führen sie eine Studie durch. Dieser Brief wird Dir einige Informationen zu unserer Studie geben, sodass Du weißt, was bei der Studie passieren wird und was Deine Aufgaben bei der Studie wären.

Worum geht es in dieser Studie?

Manche Kinder oder Erwachsene machen plötzliche Bewegungen oder Geräusche, die sie eigentlich gar nicht tun oder sagen möchten (z.B. Kopfzucken oder sich räuspern). Das kennst du bestimmt auch, man nennt das eine **Tic- Störung**.

Es gibt auch Menschen, die an Dinge denken oder viele Dinge ganz oft tun, obwohl sie das gar nicht wollen, z.B. ständiges Vorsichhinzählen oder häufiges Händewaschen. Diese Menschen haben eine **Zwangserkrankung**.

Wir möchten gern wissen, warum diese Menschen diese Probleme haben. Darum führen wir diese Studie durch und möchten Dich bitten, daran teilzunehmen. Das wird uns dabei helfen, mehr über Kinder und Erwachsene herauszufinden, die diese Probleme, nämlich Tics und Zwänge, haben.

Warum wird diese Studie durchgeführt?

Wir suchen nach Auslösern für die Tics, z.B. Stress im Alltag, Infekte oder Allergien. Das heißt, dass es sein kann, dass, wenn Du zum Beispiel eine Allergie hast, die Allergie auch Deine Tics beeinflussen kann. Also zum Beispiel, dass Du dann mehr Tics machen musst oder vielleicht auch weniger. Wir wollen also wissen, welche Dinge Deine Tics im Alltag beeinflussen.

Was wird mit Dir passieren, wenn Du an dieser Studie teilnimmst?

Wenn Du einverstanden bist, an der Studie teilzunehmen, werden Du und Deine Eltern gebeten, Fragebögen zusammen mit uns auszufüllen.

Dabei werden wir Dir Fragen stellen darüber, wie Du Dich fühlst und was Du denkst. Wir werden Dir außerdem ein klein wenig **Blut** entnehmen. Damit können wir sehen, wie aktiv die Allergie in Deinem Körper ist.

Auch in deinem Mund sind viele Bakterien. Damit wir die auch untersuchen können, streichen wir mit einem Wattestäbchen einmal kurz durch deinen Rachen. Das tut nicht weh und geht ganz schnell.

Dann werden wir auch noch eine **Stuhlprobe** brauchen. Im Stuhl sollen Parasiten untersucht werden. Parasiten sind Erreger, die genau wie Bakterien oder Viren, zu Krankheit führen können. Bei manchen Menschen führen solche Infektionen auch zu Tics.

Stuhl nehmen wir nur einmal, aber nach drei Monaten brauchen wir noch ein kleines bisschen Blut von dir. Wir werden auch noch einmal mit dem Wattestäbchen deinen Mund abstreichen.

Wird diese Studie wehtun?

Es kann sein, dass die Blutentnahme ein bisschen weh tut. Wenn du möchtest, können wir Dir vorher ein Pflaster geben, das den Schmerz verhindert. Deine Eltern und unsere Mitarbeiter können Dir auch mehr dazu erzählen. Das Beantworten der Fragen wird nicht wehtun, kann aber vielleicht ein bisschen langweilig sein oder dich müde machen. Wenn Du müde wirst, kannst Du eine Pause einlegen oder damit aufhören, die Fragen zu beantworten. Deine Eltern können natürlich auch einige Fragen beantworten.

Bei einer Blutentnahme treten meist keine Komplikationen auf. Es besteht jedoch das Risiko einer kleinen Verletzung oder eines Blutergusses. Auch kleine Vernarbungen sowie Infektionen sind möglich.

Es kann passieren, dass dir beim Rachenabstrich kurz ein bisschen übel wird. Ganz selten passiert es, dass man sich übergeben muss.

Das Entnehmen der Stuhlprobe tut nicht weh. Du gehst wie gewohnt auf Toilette und Deine Eltern werden dann mit einem kleinen Löffelchen ein wenig vom Stuhl in ein Gefäß tun. Dieses Gefäß mit der Stuhlprobe wird dann in unserem Labor untersucht werden.

Wird Dir diese Studie helfen?

Nein, die Studie wird Dir nicht direkt helfen. Aber die Ärzte können so herausfinden, warum manche Kinder oder Erwachsene Tics oder andere Probleme haben. Dadurch können sie in der Zukunft anderen Kindern und Erwachsenen helfen. Fändest Du das nicht toll?

Wissen Deine Eltern von dieser Studie?

Ja, Deine Eltern haben auch einen Brief erhalten, der ihnen Informationen zu der Studie gibt. Sie können Dir mehr über die Studie erzählen. Unterhalte Dich bitte mit Deinen Eltern über die Studie.

Musst Du an der Studie teilnehmen?

Nein, wenn Du das nicht möchtest, musst Du nicht an der Studie teilnehmen. Du kannst zu jeder Zeit Deine Teilnahme beenden, auch wenn Du schon mit der Studie begonnen hast. Du musst uns auch keinen Grund dafür nennen. Dann müsstest Du es bitte Deinen Eltern sagen, damit sie uns Bescheid sagen können.

Du kannst uns jederzeit Fragen zu der Studie stellen oder sagen, wenn Du eine Pause benötigst.

Vielen Dank, dass Du Dich für die Studie interessierst.

Studienleiter:**Dr. med. Elif Weidinger****Ludwig-Maximilians-Universität München****Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie****Nußbaumstraße 7****80336 München****Tel.: 089 5160-5817****Fax: 089 5160-5391**

**Tourette Syndrom und Allergie: eine prospektive Studie zur
Untersuchung eines hyperreagiblen Immunsystems bei Tourette-
Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe**

INFORMATIONSSCHREIBEN**FÜR DIE TEILNAHME VON KINDERN (BIS 17 JAHRE)****EINLADUNG**

Hallo!

Wir haben Deine Eltern gefragt, ob Du an unserer Studie teilnehmen kannst. Eine Studie ist so etwas wie ein Projekt an einer Schule. Wenn Ärzte und Wissenschaftler mehr darüber lernen möchten, wie sie Kindern und deren Familien helfen können, führen sie eine Studie durch. Dieser Brief wird Dir einige Informationen zu unserer Studie geben, sodass Du weißt, was bei der Studie passieren wird und was Deine Aufgaben bei der Studie wären.

Worum geht es in dieser Studie?

Manche Kinder oder Erwachsene machen plötzliche Bewegungen oder Geräusche, die sie eigentlich gar nicht tun oder sagen möchten (z.B. Kopfzucken oder sich räuspern). Man nennt das eine **Tic- Störung**.

Es gibt auch Menschen, die an Dinge denken oder viele Dinge ganz oft tun, obwohl sie das gar nicht wollen, z.B. ständiges vor sich hin zählen oder häufiges Hände waschen. Diese Menschen haben eine **Zwangserkrankung**.

Wir möchten gern wissen, warum diese Menschen diese Probleme haben. Darum führen wir diese Studie durch und untersuchen Kinder mit diesen Beschwerden. Wir untersuchen aber auch gesunde Kinder, wie Dich, damit wir die Unterschiede zwischen gesunden und kranken Kindern besser verstehen können. Deshalb möchten wir Dich bitten, an der Studie teilzunehmen. Das wird uns dabei helfen, mehr über Kinder und Erwachsene herauszufinden, die diese Probleme, nämlich Tics und Zwänge, haben.

Warum wird diese Studie durchgeführt?

Wir suchen nach Auslösern für die Tics, z.B. Stress im Alltag, Infekte oder Allergien. Das heißt, dass es sein kann, dass wenn ein Kind zum Beispiel eine Allergie hat, die Allergie auch Tics beeinflussen kann. Also zum Beispiel, dass dann mehr Tics gemacht werden müssen oder vielleicht auch weniger. Wir wollen also wissen, welche Dinge Tics im Alltag beeinflussen.

Was wird mit Dir passieren, wenn Du an dieser Studie teilnimmst?

Wenn Du einverstanden bist, an der Studie teilzunehmen, werden Du und Deine Eltern gebeten, Fragebögen zusammen mit uns auszufüllen.

Dabei werden wir Dir Fragen stellen darüber, wie Du Dich fühlst und was Du denkst. Wir werden Dir außerdem ein klein wenig **Blut** entnehmen. Damit können wir sehen, wie aktiv die Allergie in Deinem Körper ist.

Auch in deinem Mund sind viele Bakterien. Damit wir die auch untersuchen können, streichen wir mit einem Wattestäbchen einmal kurz durch deinen Rachen. Das tut nicht weh und geht ganz schnell.

Dann werden wir auch noch eine **Stuhlprobe** brauchen. Im Stuhl sollen Parasiten untersucht werden. Parasiten sind Erreger, die genau wie Bakterien oder Viren, zu Krankheit führen können. Bei manchen Menschen führen solche Infektionen auch zu Tics.

Stuhl nehmen wir nur einmal, aber nach drei Monaten brauchen wir noch ein kleines Bisschen Blut von dir. Wir werden auch noch einmal mit dem Wattestäbchen deinen Mund abstreichen.

Wird diese Studie wehtun?

Es kann sein, dass die Blutentnahme ein bisschen weh tut. Wenn du möchtest, können wir Dir vorher eine Pflaster geben, die den Schmerz verhindert. Deine Eltern und unsere Mitarbeiter können Dir auch mehr dazu erzählen. Das Beantworten der Fragen wird nicht wehtun, kann aber vielleicht ein bisschen langweilig sein oder dich müde machen. Wenn Du müde wirst, kannst Du eine Pause einlegen oder damit aufhören, die Fragen zu beantworten. Deine Eltern können natürlich auch einige Fragen beantworten.

Bei einer Blutentnahme treten meist keine Komplikationen auf. Es besteht jedoch das Risiko einer kleinen Verletzung oder eines Blutergusses. Auch kleine Vernarbungen sowie Infektionen sind möglich.

Es kann passieren, dass dir beim Rachenabstrich kurz ein bisschen übel wird. Ganz selten passiert es, dass man sich übergeben muss.

Das Entnehmen der Stuhlprobe tut nicht weh. Du gehst wie gewohnt auf Toilette und Deine Eltern werden dann mit einem kleinen Löffelchen ein wenig vom Stuhl in ein Gefäß tun. Dieses Gefäß mit der Stuhlprobe wird dann in unserem Labor untersucht werden.

Wird Dir diese Studie helfen?

Nein, die Studie wird Dir nicht direkt helfen. Aber die Ärzte können so herausfinden, warum manche Kinder oder Erwachsene Tics oder andere Probleme haben und andere wiederum nicht. Dadurch können sie in der Zukunft anderen Kindern und Erwachsenen helfen. Fändest Du das nicht toll?

Wissen Deine Eltern von dieser Studie?

Ja, Deine Eltern haben auch einen Brief erhalten, der ihnen Informationen zu der Studie gibt. Sie können Dir mehr über die Studie erzählen. Unterhalte Dich bitte mit Deinen Eltern über die Studie.

Musst Du an der Studie teilnehmen?

Nein, wenn Du das nicht möchtest, musst Du nicht an der Studie teilnehmen. Du kannst zu jeder Zeit Deine Teilnahme beenden, auch wenn Du schon mit der Studie begonnen hast. Du musst uns auch keinen Grund dafür nennen. Dann müsstest Du es bitte Deinen Eltern sagen, damit sie uns Bescheid sagen können.

Du kannst uns jederzeit Fragen zu der Studie stellen oder sagen, wenn Du eine Pause benötigst.

Vielen Dank, dass Du Dich für die Studie interessierst.

X. Messprotokoll: Bestimmung der Antikörper gegen das Protein Ezrin

Fragestellung:

Lassen sich mittels ELISA spezifische Antikörper gegen das Protein Ezrin im Serum von Patienten mit Tourette-Syndrom bzw. im Serum der gesunden Kontrollgruppe nachweisen?

Material:

- Unbeschichtete 96-Well Mikrotiterplatten (Maxisorb) der Firma Thermo Fisher Scientific
- Rekombinantes Ezrin der Firma Bon Opus Biosciences
- Nachweisantikörper "Goat Anti-Human IgG (gamma)-HRP Conjugate" (HRP = horseradish peroxidase = Meerrettich-Peroxidase) der Firma Bio-Rad
- 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin und Wasserstoffperoxid ("TMB Substrate Kit") der Firma Thermo Fisher Scientific
- Stopplösung für TMB-Substrate (H_2SO_4) der Firma Thermo Fisher Scientific
- Waschlösung (PBST 0,05%)
- Blockierungspuffer (50% BSA der Firma Sigma-Aldrich und PBS)

Ansatz:

1. Beschichten der Mikrotiterplatten über Nacht mit $1\mu\text{g/ml}$ rekombinantes Ezrin
2. Waschen: 2x mit PBST (0,05%)
3. Blocken mit 50% BSA für 3,5h; Inkubation bei 37°C
4. Waschen: 1x mit PBST (0,05%)
5. Seruminkubation bei 37°C für 1,5h (Serumdilution mit 30% BSA)
6. Waschen: 4x mit PBST (0,05%)
7. Zugabe der Nachweisantikörper: HRP (Konzentration: 1:1000 entsprechend Herstellerangabe); Inkubieren bei 37°C für 1h
8. Waschen: 4x mit PBST (0,05%)
9. Substratzugabe (TMB-Substrat); Reaktionsdauer: 15min
10. Stop-Reaktion: Zugabe der Stopplösung
11. Absorptionsmessung bei 450nm innerhalb von 5min nach Zugabe der Stopplösung

Durchführung:

1. Beschichten der Mikrotiterplatte: 1 Platte (96 Wells): Mischen von 5ml PBS und 5µl rekombinantem Ezrin (Ausgangskonzentration: 100µg/ml; gewünschte Endkonzentration: 1µg/ml) → 100µl/Well auf Mikrotiterplatte, Platte über Nacht im Kühlschrank aufbewahren
2. Waschen: mit 400µl PBST/Well, 2 x 5min Einwirkzeit
3. Blocken: Blockierungspuffer 50% BSA in Wells geben (300µl/Well) → anschließend Mikrotiterplatte bei 37°C für 3,5h inkubieren
4. Mikrotiterplatte aus dem Inkubator nehmen, Blockierungspuffer aus Wells leeren, dann Mikrotiterplatte mit 400µl PBST/Well waschen: 1 x 5min Einwirkzeit
5. Verdünnen der Seren: im Verhältnis 1:10 mit 30% BSA, anschließend verdünnte Seren in Wells geben (100µl/Well) → Platte erneut für 1,5h bei 37°C inkubieren
6. Mikrotiterplatte aus dem Inkubator nehmen, 4 x waschen mit PBST 400µl/Well, PBST jeweils 5min einwirken lassen
7. HRP verdünnen im Verhältnis 1:1000 mit PBST; 1 Platte: 10ml PBST, 10µl HRP, anschließend verdünnte HRP in Wells geben, 100µl/Well → Mikrotiterplatte bei 37°C für 1h inkubieren
8. Mikrotiterplatte aus dem Inkubator nehmen; dann Waschen der Platte: 4 x mit 400µl PBST/Well, PBST jeweils 5min einwirken lassen
9. TMB-Substrat vorbereiten (5ml + 5ml pro Platte) und TMB-Substrat 100µl/Well in Wells geben, 15min warten; Mikrotiterplatte während dieser Zeit im Dunkeln aufbewahren, da das TMB-Substrat lichtsensibel ist
10. 100µl Stop Solution/Well in Wells geben
11. Innerhalb von 5 min Mikrotiterplatte in Mikrotiterplatten-Photometer legen → die Absorption jedes Wells wird bei 450nm gemessen

Abbildung 17: Beispiel einer Mikrotiterplatte vor Zugabe der Stopplösung.

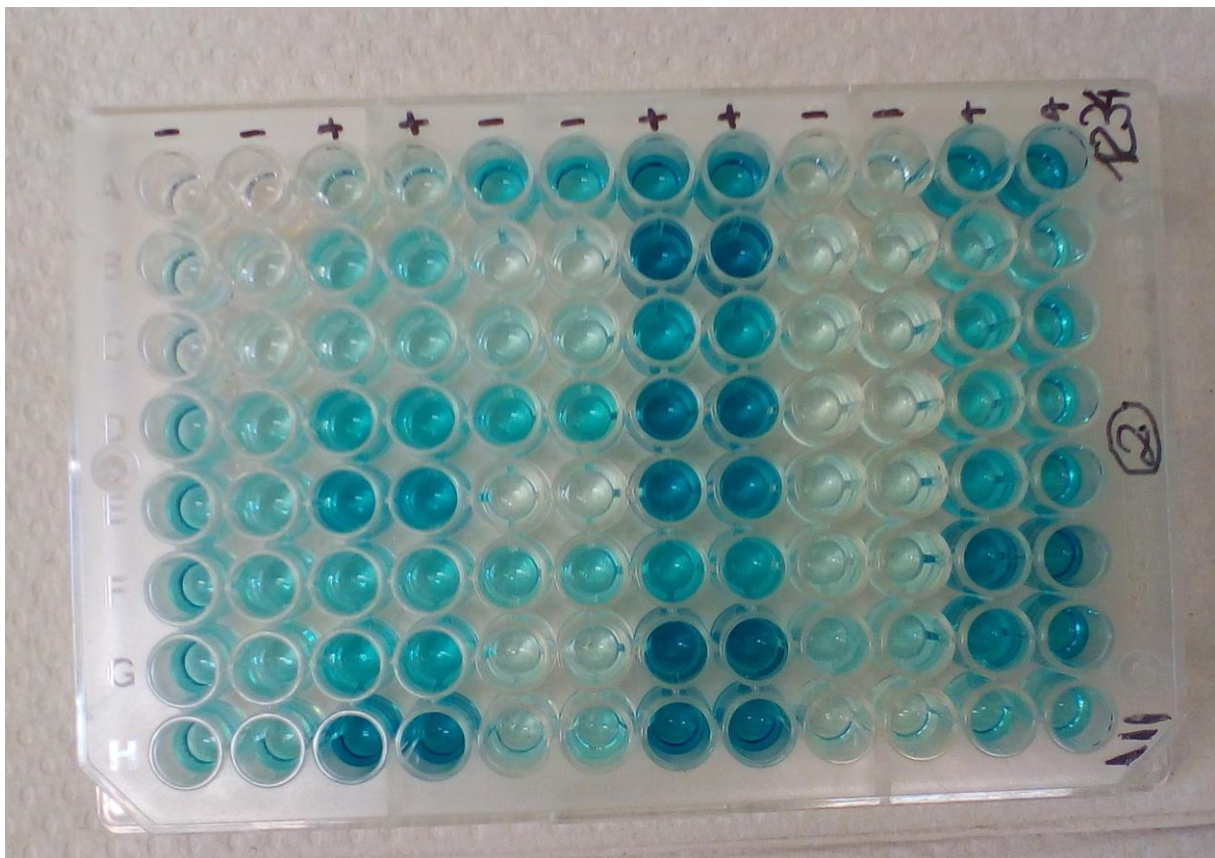


Abbildung 18: Beispiel einer Mikrotiterplatte nach Zugabe der Stopplösung.



XI. Bestimmung der Empfindlichkeit des entwickelten ELISAs

Tabelle 44: Nullstandards der einzelnen Mikrotiterplatten, die der Bestimmung der Empfindlichkeitsschwelle dienen

			Ezrin	Ezrin
Versuchstag	Platte	Proband	(+) Probe a	(+) Probe b
12.02.2019	Platte 1	Ø	0,3070	0,3220
12.02.2019	Platte 2	Ø	0,2500	0,2660
12.02.2019	Platte 3	Ø	0,2890	0,2770
12.02.2019	Platte 4	Ø	0,2170	0,2150
12.02.2019	Platte 5	Ø	0,2780	0,2870
13.02.2019	Platte 6	Ø	0,2480	0,2290
13.02.2019	Platte 7	Ø	0,2090	0,2290

Mittelwert **0,2588**

Standardabweichung **0,0347**

Empfindlichkeitsschwelle **0,3283**
(=Mittelwert + 2x SD)

Danksagung

Mein herzlichster Dank geht an ...

- **Herrn Prof. Dr. Dipl.-Psych. Norbert Müller** für die Überlassung des interessanten Themas, für den Weg in die Wissenschaft und für die Unterstützung bei fachlichen Fragen
- **Frau Dr. Elif Weidinger** für die kompetente und kollegiale Betreuung dieser Arbeit
- das Labor der Serologie und Bakteriologie der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, insbesondere an **Frau Multhaupt, Frau Prof. Dr. Arakawa** und **Herrn Prof. Dr. Prinz**, und an das Labor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, insbesondere an **Frau de Jonge** und **Herrn PD Dr. Zill**, sowie an alle Mitarbeiter der Station D1 und B1b für die gute Zusammenarbeit
- **Dr. Rainer Scheuchpflug** für seinen Rat bei statistischen Problemstellungen
- die **Stiftung „Immunität & Seele“** für die finanzielle Unterstützung dieses Forschungsprojekts
- meine Mitdoktoranden **Nadia Schäffer, Anne Tzschaschel** und **Marcel Zaruba** für konstruktive fachliche Diskussionen sowie zuverlässige Unterstützung beim „Datensammeln“
- alle **Teilnehmer** dieser Studie für geduldiges „Mitmachen“
- **meinen Freund Thomas Pierrot** für seine Anregungen bei der graphischen Gestaltung dieser Arbeit
- **meine Familie**, insbesondere an meine Eltern **Jutta Diehm-Kotulla** und **Markus Kotulla** und meine Geschwister **Anna-Sophia** und **Johannes Kotulla**, für wertvolle Inspirationen und das Korrekturlesen dieser Arbeit, vor allem aber für die umfassende Unterstützung über all die Jahre. Danke!

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Katharina Lena Kotulla, erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Das Tourette-Syndrom – ein Molekulares Mimikry?

**Eine prospektive Studie zur Untersuchung der Bedeutung des Proteins Ezrin als
potentielles Autoantigen bei Streptokokken-induzierten Autoimmunerkrankungen in
Bezug auf die Symptomatik, Pathophysiologie und Therapiemöglichkeiten des Tourette-
Syndroms**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und
alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche
kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln
nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht
wurde.

München, 09.12.2020

Katharina Kotulla